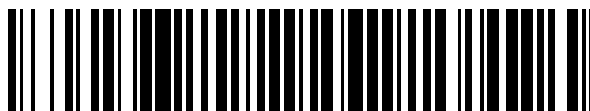


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 138**

51 Int. Cl.:

A61K 39/245 (2006.01)

C07K 14/045 (2006.01)

C12N 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2013 PCT/EP2013/063750**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14005959**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2013 E 13736518 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 2869843**

54 Título: **Complejos de proteínas de citomegalovirus**

30 Prioridad:

06.07.2012 US 201261668975 P

27.02.2013 US 201361770257 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.04.2020

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA (100.0%)
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, BE**

72 Inventor/es:

**CARFI, ANDREA y
WEN, YINGXIA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 753 138 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Complejos de proteínas de citomegalovirus

La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 61/668.975, presentada el 6 de julio de 2012 y de la Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 61/770.257 presentada el 27 de febrero de 2013.

Campo técnico

La presente invención es en el campo de la vacunación contra el citomegalovirus humano (HCMV), y en particular, el aislamiento del complejo gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131A pentamérico purificado, y su uso posterior en vacunas.

Técnica anterior

10 Citomegalovirus (CMV) es un género de virus que pertenece a la familia vírica conocida como *Herpesviridae* o virus del herpes. La especie que infecta a los seres humanos se conoce comúnmente como HCMV o virus del herpes-5 humano (HHV-5). Entre los *Herpesviridae*, HCMV pertenece a la subfamilia *Betaherpesvirinae*, que incluye también citomegalovirus de otros mamíferos.

15 Aunque pueden encontrarse en todo el cuerpo, las infecciones por HCMV se asocian frecuentemente con las glándulas salivales. HCMV infecta entre el 50 % y el 80 % de adultos en los Estados Unidos (40 % en todo el mundo), como se indica por la presencia de anticuerpos en gran parte de la población general. La infección por HCMV suele pasar desapercibida en personas sanas, pero puede poner en riesgo la vida de las personas inmunocomprometidas, tales como las personas infectadas por VIH, receptores de trasplantes de órganos, o bebés recién nacidos (Mocarski, Shenk y Pass 2006). HCMV es el virus transmitido con más frecuencia a un feto en desarrollo. Tras la infección, HCMV tiene la capacidad de permanecer latente en el cuerpo durante toda la vida del hospedador, con reactivaciones ocasionales por la latencia.

HCMV parece tener un gran impacto sobre los parámetros inmunitarios en el periodo final de la vida y puede contribuir a una morbilidad aumentada y a una eventual mortalidad (Simanek, y col. (2011)).

25 Hasta la fecha, se han secuenciado los genomas de aproximadamente 20 cepas de HCMV diferentes, incluyendo las cepas procedentes de laboratorio y de aislados clínicos. Por ejemplo, se han secuenciado las siguientes cepas de HCMV: Towne (GI:239909366), AD169 (GI:219879600), Toledo (GI:290564358) y Merlin (GI:155573956). HCMV cepas AD169, Towne y Merlin se pueden obtener de la American Type Culture Collection (ATCC VR538, ATCC VR977 y ATCC VR1590, respectivamente).

30 HCMV contiene un número desconocido de complejos de proteínas de membrana. De las aproximadamente 30 glicoproteínas víricas en la envoltura vírica, gH y gL han emergido como particularmente interesantes debido a su presencia en varios complejos diferentes: gH/gL dimérico, gH/gL/gO trimérico (conocido también como el complejo gCIII) y el gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131A pentamérico (la última proteína se denomina también pUL131). Se cree que HCMV utiliza los complejos pentaméricos para entrar en las células epiteliales y endoteliales mediante endocitosis y fusión dependiente de pH bajo, pero se piensa que los fibroblastos entran mediante fusión directa en la membrana plasmática en un proceso que implica gH/gL o posiblemente gH/gL/gO. El(los) complejo(s) gH/gL y/o gH/gL/gO es/son suficiente(s) para la infección de fibroblastos, mientras que se necesita el complejo pentamérico para infectar las células endoteliales y epiteliales (Ryckman, Rainish, y col. 2008).

35 Genini y col. (2011) desvelan una respuesta de anticuerpo sérico al complejo pentamérico de HCMV en infecciones de HCMV primarias y reactivadas. La respuesta se determinó mediante inmunofluorescencia indirecta (IFA) y ELISA, usando células epiteliales fijas o lisadas (ARPE-19) infectadas con uno o más vectores adenovíricos, transportando cada uno un gen HCMV y, en paralelo, con un vector adenovírico del control. Se determinó la especificidad de los resultados mediante la reactividad de anticuerpos monoclonales neutralizantes humanos que reconocían dos, tres, o cuatro proteínas del complejo. En 14 casos de infección primaria, se detectó de forma consistente la seroconversión de un anticuerpo IgG a los productos génicos UL128-131 detectados en 2-4 semanas tras el inicio de la infección, mientras que los anticuerpos persistieron durante al menos 12 meses. La respuesta del anticuerpo IgG a los productos génicos UL128-131 fue generalmente superior a la respuesta a gH y pareció seguir a la respuesta del anticuerpo neutralizante (como se determinó en células epiteliales). En infecciones reactivadas, la respuesta del anticuerpo mostró una tendencia reminiscente de una respuesta reforzadora. Se detectaron anticuerpos IgG en controles de adultos sanos seropositivos para HCMV, pero no en individuos seronegativos para HCMV.

40 Kinzler y col. (2002) gH, gL, y gO coexpresados en células de insecto utilizando un baculovirus recombinante, pero fueron incapaces de producir el complejo gH/gL/gO tripartito. En cambio, solo se detectaron los heterodímeros gH/gL, los heteromultímeros gH/gL, y los homomultímeros gO. Por el contrario, la coexpresión de gH, gL, y gO en células de mamífero produjo complejos de alto peso molecular que se parecían completamente a los complejos gH/gL/gO formados en células infectadas por HCMV. La inmunofluorescencia de la superficie celular mostró que estos complejos se expresaron y presentaron sobre la superficie de células transfectadas.

5 El documento US7704510 desvela que se necesita pUL131A para el tropismo de las células epiteliales. US7704510 desvela también que pUL128 y pUL130 forman un complejo con gH/gL, que se incorpora en viriones. Se necesita este complejo para infectar células endoteliales y células epiteliales pero no fibroblastos. se encontró que anticuerpos dirigidos contra CD46 inhibían la infección por HCMV de las células epiteliales. Sin embargo, el documento US7704510 no desvela el aislamiento de complejos de HCMV.

Hasta la fecha, los investigadores han sido incapaces de purificar complejos que comprende gH, gL de HCMV y al menos una glicoproteína más de HCMV, tales como el complejo gH/gL/gO trimérico o el complejo gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131A pentamérico. Dichos complejos purificados serían útiles como antígenos para aplicaciones diagnósticas y como inmunógenos para vacunas contra HCMV.

10 **Divulgación de la invención**

La invención se basa en la expresión y la purificación recombinantes de los complejos de proteínas de membrana de HCMV, en los que dichos complejos comprenden gH, gL y al menos una glicoproteína más de HCMV.

15 La invención proporciona un complejo pentamérico de Citomegalovirus humano (HCMV) aislado que comprende: gH de HCMV, gL de HCMV, pUL128 de HCMV, pUL130 de HCMV, y pUL131A de HCMV, en la que dicha gH carece de un dominio transmembrana.

La invención proporciona además una composición inmunógena que comprende el complejo pentamérico de HCMV aislado.

La invención proporciona además la composición inmunógena para su uso en el tratamiento de la infección por HCMV.

20 La invención proporciona además la composición inmunógena para su uso para sensibilizar anticuerpos en un mamífero.

La invención proporciona además un procedimiento para producir el complejo pentamérico de HCMV aislado que comprende (i) hacer crecer las células que expresan gH que carece del dominio transmembrana, gL, pUL128, pUL130, y pUL131A en un medio de crecimiento; y (ii) purificar dicho complejo pentamérico de HCMV.

25 Los complejos de la invención pueden producirse a altos rendimientos. Por ejemplo, en procedimientos que implican hacer crecer células de la invención en medio de crecimiento, el complejo de proteínas de membrana de la invención puede acumularse a un nivel de más de 0,4 mg por litro de medio de crecimiento (por ejemplo, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 o 5 mg por litro de medio de crecimiento o más).

30 La composición de la invención puede no contener poliácridamida. La composición de la invención puede ser un líquido, por ejemplo, un líquido acuoso, no un gel. El complejo de proteínas puede no estar inmovilizado en la composición. Por ejemplo, dicho complejo de proteínas de membrana de HCMV puede no estar presente en un gel, o sobre una película, membrana, papel o porta.

35 La divulgación describe también una composición que comprende un complejo de proteínas de la invención, en el que dicha composición no contiene ninguna proteína de HCMV sin envoltura, tal como el tegumento de HCMV o las proteínas de la cápsida de HCMV.

40 La divulgación describe también un polipéptido gH de HCMV modificado, en el que dicho polipéptido carece de un dominio transmembrana (TM). La ausencia de un dominio TM significa que el polipéptido modificado no puede residir en una bicapa lipídica. En algunas realizaciones, el polipéptido gH carece de la longitud completa del dominio TM natural; en otras realizaciones, puede retener una parte del dominio TM natural, pero no suficiente para dejar que la proteína resida en una bicapa lipídica. Por tanto el polipéptido puede contener hasta 10 aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aminoácidos) del dominio TM de gH natural. Además de carecer de algo o todo del dominio TM, el polipéptido puede carecer también del dominio del extremo C natural de gH de HCMV o puede carecer de una porción del dominio del extremo C. La divulgación describe también moléculas de ácidos nucleicos que codifican dicho polipéptido gH modificado, y procedimientos para producir dicho polipéptido gH modificado, por ejemplo, mediante expresión recombinante, o mediante síntesis química (al menos en parte).

45 La divulgación describe un procedimiento de transfección que implica la introducción de una o más moléculas de ácidos nucleicos que codifican los componentes de las proteínas de dicho complejo de proteínas de membrana de HCMV en las células. Dicha una o más moléculas de ácidos nucleicos pueden introducirse de forma estable en las células (por ejemplo, mediante integración cromosómica) o pueden introducirse transitoriamente en las células. La divulgación describe también una célula que se deriva de dicha transfección. Preferentemente, una célula que se deriva de dicha transfección es una célula en la que dicha una o más moléculas de ácidos nucleicos se han introducido de forma estable. La divulgación describe también la progenie de dicha célula, un clon de dicha célula o una célula que se ha pasado desde dicha célula. Estas células pueden cultivarse para expresar complejos de la invención, que, a continuación, se pueden purificar.

La divulgación describe también una célula que produce un complejo de proteínas de membrana de HCMV, en la que la célula no (i) contiene un genoma de HCMV, y/o (ii) produce viriones de HCMV, y/o (iii) expresa cualquier proteína de HCMV sin envoltura. Idealmente, la célula carece de uno de (i), (ii) o (iii); preferentemente, carece de dos; más preferentemente, carece de tres de (i), (ii) y (iii).

5 La divulgación describe anticuerpos que reconocen un complejo de proteínas de membrana de HCMV aislado de la invención, pero no se une a ninguno de los polipéptidos gH, gL, gO, pUL128, pUL130 o pUL131A aislados y/o no se une a los heterodímeros gH-gL aislados. Los anticuerpos pueden haberse sensibilizado usando un complejo de proteínas de membrana de HCMV aislado de la invención como un antígeno. Preferentemente, los anticuerpos son anticuerpos neutralizantes. Los anticuerpos descritos pueden haberse identificado usando procedimientos de selección *in vitro*, tales como la expresión en fagos usando diversas bibliotecas de anticuerpos. Como se describe a continuación, los anticuerpos descritos pueden ser anticuerpos humanos o humanizados y/o pueden ser anticuerpos monoclonales o policlonales.

15 La divulgación describe también un procedimiento para sensibilizar anticuerpos utilizando un complejo de proteínas de membrana de HCMV aislado de la invención. Alternativamente, se puede usar un complejo de proteínas de membrana de HCMV aislado de la invención para identificar anticuerpos utilizando procedimientos de selección *in vitro*, tales como la expresión en fagos usando diversas bibliotecas de anticuerpos.

Los anticuerpos descritos se pueden usar en un ensayo diagnóstico y se pueden marcar directa o indirectamente. Los anticuerpos descritos pueden también usarse en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de la infección por HCMV.

Proteínas del complejo de la invención

20 la glicoproteína H de HCMV (gH), que está codificada por el gen UL75, es una glicoproteína de virión que es esencial para la infectividad y que se conserva entre miembros de los herpesvirus alfa, beta y gamma. Forma un complejo estable con gL, y la formación de este complejo facilita la expresión superficial celular de gH. Basándose en las estructuras cristalinas de los complejos gH/gL de VHS-2 y VEB, la subunidad gL y los restos del extremo N de gH forman un dominio globular en un extremo de la estructura (la 'cabeza'), que está implicado en interacciones con gB y la activación de la fusión de membranas. el dominio del extremo C de gH, próximo a la membrana vírica (la 'espiral'), está también implicado en la fusión de la membrana. gH muestra determinantes que son reconocidos por el factor TLR2 del hospedador, y este interactúa directamente con un heterodímero formado entre los factores TLR2 y TLR1 del hospedador. TLR2 media en la activación de NF-κB y las respuestas de las citoquinas inflamatorias procedentes de las células (Boehme, Guerrero y Compton 2006).

30 Se ha notificado la gH de la cepa Merlin de HCMV (GI:52139248, SEQ ID NO: 1) que consiste en 742 aminoácidos. La gH de la cepa Towne de HCMV (GI: 138314, SEQ ID NO: 2) consiste también en 742 aminoácidos, y se ha notificado que tiene seis sitios de N-glicosilación (en los restos 55, 62, 67, 192, 641 y 700), y consiste en una secuencia de señalización hidrófoba en su extremo N (restos de aminoácidos 1-23), un ectodominio (restos 24-717) que se proyecta fuera de la célula en el espacio extracelular, un dominio TM hidrófobo (restos 718-736) y un dominio citoplásmico en el extremo C (restos 737-742). La SEQ ID NO: 2 comparte un 99 % y 96 % de similitud de aminoácidos con la SEQ ID NO: 1 y la gH de la cepa AD169 de HCMV (GI: 138313, SEQ ID NO: 3), respectivamente.

40 Normalmente, la secuencia de señalización del extremo N de las proteínas gH se escinde por una peptidasa de señalización de la célula hospedadora para producir polipéptidos gH maduros. Las proteínas gH en los complejos de membrana de HCMV de la invención pueden carecer de secuencias de señalización en el extremo N. Preferentemente, las formas maduras de gH (como se encuentran en los complejos de membrana de HCMV aislados de la invención) carecen de la secuencia de señalización del extremo N, el dominio TM, y el dominio del extremo C.

45 La expresión de la secuencia génica de UL75 de longitud completa impide la purificación de los complejos solubles que comprenden gH. Más bien, se pueden purificar los complejos que comprenden gH con un alto rendimiento y pureza omitiendo al menos una parte del dominio TM de gH. Por ejemplo, las construcciones que codifican exactamente la secuencia de señalización del extremo N y el ectodominio de gH (pero no el dominio TM) se pueden usar para expresar una forma de gH que se purifica fácilmente. Dichas construcciones pueden codificar la mayoría (por ejemplo, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) del ectodominio de gH, pero ninguno o solo una porción pequeña del dominio TM. En algunas realizaciones, las proteínas gH del complejo de la invención incluyen la totalidad del ectodominio de gH o una forma truncada del ectodominio de gH. Dichas formas truncadas del ectodominio pueden carecer de entre 1 y 20 aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 50 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 restos de aminoácidos) en sus extremos N y/o sus extremos C relativos a la proteína gH de HCMV de longitud completa. Un ejemplo de una proteína gH del complejo de la invención es la SEQ ID NO: 4, que consiste en los restos de aminoácidos 1-715 de la SEQ ID NO: 1. Un ejemplo de una proteína gH preferida de la invención es la SEQ ID NO: 29, que carece de la secuencia de señalización del extremo N, el dominio TM y el dominio del extremo C de gH y consiste en los restos de aminoácidos 24-715 de la SEQ ID NO: 1.

Las proteínas gH de la invención pueden contener restos de aminoácidos adicionales, dichas extensiones del extremo N o del extremo C se describen en la divulgación. Dichas extensiones pueden incluir una o más etiquetas, que pueden facilitar la detección (por ejemplo, una etiqueta de epítopo para la detección por anticuerpos monoclonales) y/o la

purificación (por ejemplo, una etiqueta de polihistidina para permitir la purificación sobre una resina quelante de níquel) de la proteína gH. Un ejemplo de una extensión del extremo C que incluye una etiqueta myc y una etiqueta de polihistidina se proporcionan como SEQ ID NO: 5. Por lo tanto, las proteínas gH del complejo de la invención (por ejemplo, las SEQ ID NOS: 6 y 30) pueden incluir en sus extremos C una secuencia de aminoácidos que es al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 5. Las proteínas gH del complejo de la invención pueden comprender un ectodominio gH truncado fusionado a una extensión en el extremo C.

el ectodominio de gH corresponde a la porción de gH que carece del TM hidrófobo. La localización y la longitud del ectodominio pueden predecirse basándose en el alineamiento por parejas de una secuencia dada a SEQ ID NO: 1, por ejemplo, alineando la secuencia de aminoácidos de un polipéptido gH de interés a la SEQ ID NO: 1 e identificando la secuencia que se alinea a los restos 24-717 de la SEQ ID NO: 1. De forma similar, las localizaciones de los dominios TM y del extremo C pueden predecirse alineando la secuencia de aminoácidos de un polipéptido gH de interés a la SEQ ID NO: 1 e identificando las secuencias que se alinean a los restos 718-736 y 737-742 de la SEQ ID NO: 1, respectivamente. Alternativamente, se pueden predecir la localización y la longitud del ectodominio, la secuencia de señalización y el dominio TM basándose en el análisis informático de la hidrofobicidad a lo largo de la longitud de una secuencia de proteína gH dada. La secuencia de señalización y el dominio TM tienen los niveles más altos de hidrofobicidad y estas dos regiones flanquean el ectodominio, que es menos hidrófobo.

Las proteínas gH del complejo de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 4, tal como al menos 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 4. Las proteínas gH de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 6, tal como al menos 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 6. Las proteínas gH de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 29, tal como al menos 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 29. Las proteínas gH de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 30, tal como al menos 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 30. Las proteínas gH preferidas: (i) pueden dimerizar con gL de HCMV; (ii) formar parte del complejo gH/gL/gO trimérico; (iii) formar parte del complejo gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131A pentamérico; (ii) comprenden al menos un epítipo de la SEQ ID NO: 4 o la SEQ ID NO: 29; y/o (v) puede estimular anticuerpos *in vivo* que reaccionan inmunológicamente en cruzado con un virión de HCMV.

la glicoproteína L (gL) de HCMV está codificada por el gen UL115. Se piensa que gL es esencial para la replicación vírica y todas las propiedades funcionales conocidas de gL están directamente asociadas con su dimerización con gH. Se requiere el complejo gL/gH para la fusión de las membranas vírica y plasmática que conduce a la entrada del virus en la célula hospedadora. gL de la cepa Merlin de HCMV (GI:39842115, SEQ ID NO: 7) y de la cepa Towne HCMV (GI:239909463, SEQ ID NO: 8) se ha notificado que tiene 278 aminoácidos de longitud. gL de la cepa AD169 de HCMV (GI:2506510, SEQ ID NO: 9) se ha notificado que tiene 278 aminoácidos de longitud, incluyen una secuencia de señalización en su extremo N (restos de aminoácidos 1-35), tienen dos sitios de N-glicosilación (en los restos 74 y 114) y carecen de un dominio TM (Rigoutsos y col., 2003). La secuencia de señalización del extremo N en la SEQ ID NO: 7 está previsto que comprenda los restos de aminoácidos 1-30. La SEQ ID NO: 8 comparte un 98 % de identidad de aminoácidos con la SEQ ID NO: 7. La secuenciación del gen gL de longitud completa a partir de 22 a 39 aislados clínicos, así como las cepas de laboratorio AD169, Towne y Toledo desveló menos de un 2 % de variación en las secuencias de aminoácidos entre los aislados (Rasmussen y col., 2002).

Normalmente, la secuencia de señalización del extremo N de las proteínas gL se escinde por una peptidasa de señalización de la célula hospedadora para producir proteínas gL maduras. Las proteínas gL en los complejos de membrana de HCMV de la invención pueden carecer de secuencias de señalización en el extremo N. Un ejemplo de una proteína gL preferida del complejo de la invención es la SEQ ID NO: 31, que carece de una secuencia de señalización en el extremo N y consiste en los restos de aminoácidos 31-278 de la SEQ ID NO: 7.

Las proteínas gL del complejo de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 7, tal como al menos 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 7. Las proteínas gL de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 31, tal como al menos 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 31. Las proteínas gL preferidas: (i) pueden dimerizar con gH de HCMV; (ii) formar parte del complejo gH/gL/gO trimérico; (iii) formar parte del complejo gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131A pentamérico; (ii) comprenden al menos un epítipo de la SEQ ID NO: 7 o la SEQ ID NO: 31; y/o (v) puede estimular anticuerpos *in vivo* que reaccionan inmunológicamente en cruzado con un virión de HCMV.

La glicoproteína O de HCMV (gO), que está codificada por el gen UL74, se ha notificado que actúa como chaperona molecular, aumentando la exportación de ER de gH/gL y la incorporación en viriones. Se ha propuesto que gO compite con pUL128-131A para la unión sobre gH/gL, pero se libera a partir de gH/gL, de tal manera que gH/gL (que carece de pUL128-131A) se incorpora en viriones (Ryckman, Chase y Johnson 2010). En comparación con otros genes

víricos, gO de HCMV es inusualmente variable entre diferentes cepas de HCMV: la variabilidad de la secuencia de aminoácidos gO entre 22 a 39 aislados clínicos, así como las cepas de laboratorio AD169, Towne y Toledo se acercó al 45 % (es decir, había solo un 55 % de identidad entre las secuencias de aminoácidos gO entre diferentes aislados) (Rasmussen, y col., 2002). Se ha notificado que la gO de las cepas Merlin de HCMV (GI:39842082, SEQ ID NO: 10), AD169 (GI:136968, SEQ ID NO: 11) y Towne (GI:239909431, SEQ ID NO: 12) consiste en 472, 466 y 457 aminoácidos, respectivamente. La gO de la cepa AD169 de HCMV, que comparte un 73 % de similitud de los aminoácidos con la SEQ ID NO: 10, tiene 18 sitios de N-glicosilación (en los restos 75, 83, 87, 103, 130, 157, 162, 171, 219, 242, 288, 292, 350, 385, 392, 399, 433 y 454), y puede incluir una secuencia de señalización escindible en su extremo N (que se predijo que consistía en los restos de aminoácidos 1-30), que está ausente del polipéptido maduro. Rigoutsos (2003) predijo la presencia de dominios TM (en las regiones 10-28 y 190-212) y una región de doble espiral (restos 240-272).

Normalmente, la secuencia de señalización del extremo N de las proteínas gO se escinde por una peptidasa de señalización de la célula hospedadora para producir polipéptidos gO maduros. Las proteínas gO en los complejos de membrana de HCMV de la invención pueden carecer de secuencias de señalización en el extremo N. Un ejemplo de una proteína gO preferida del complejo de la invención es la SEQ ID NO: 32, que carece de una secuencia de señalización en el extremo N y consiste en los restos de aminoácidos 31-472 de la SEQ ID NO: 10.

Se describen en la divulgación las proteínas gO que tienen varios grados de identidad con la SEQ ID NO: 10 tal como al menos 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 10. Se describen en la divulgación las proteínas gO que pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 32, tal como al menos 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 32. Las proteínas gO preferidas: (i) pueden formar parte del complejo gH/gL/gO trimérico; (ii) no pueden formar parte del complejo gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131A pentamérico, (iii) comprenden al menos un epítipo de la SEQ ID NO: 10, o la SEQ ID NO: 32; y/o (iv) pueden estimular anticuerpos *in vivo* que reaccionan inmunológicamente en cruzado con un virión de HCMV.

Se ha notificado que la pUL128 de la cepa Merlin de HCMV (GI:39842124, SEQ ID NO: 13) consiste en 130 aminoácidos y contiene una sustitución de 1 nucleótido que produce terminación prematura. Se ha notificado que la pUL128 de las cepas Towne de HCMV (GI:39841882, SEQ ID NO: 14) y AD169 (GI:59803078, SEQ ID NO: 15) consiste en 171 aminoácidos. Debido a la prematura terminación de las SEQ ID NO: 13, las SEQ ID NOS: 13, y 15 solo comparten un 75 % de identidad sobre la longitud completa de la SEQ ID NO: 15. Se predijo que pUL128 tenía una secuencia de señalización en el extremo N, que está localizada en los restos 1-27 de la SEQ ID NO: 13, pero se predijo que carecería del dominio TM. Un ejemplo de una proteína pUL128 preferida del complejo de la invención es la SEQ ID NO: 33, que carece de una secuencia de señalización en el extremo N y consiste en los restos de aminoácidos 28-171 de la SEQ ID NO: 14. La SEQ ID NO: 33 consiste también en los restos de aminoácidos 28-171 de la SEQ ID NO: 15.

Las proteínas pUL128 del complejo de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 15, tal como al menos 60 %, 70 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 15. Las proteínas pUL 128 del complejo de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 33 tal como al menos 60 %, 70 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 33. Las proteínas pUL128 preferidas: (i) pueden formar parte del complejo gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131A pentamérico, (iv) comprender al menos un epítipo de la SEQ ID NO: 15 o la SEQ ID NO: 33 y/o (v) pueden estimular anticuerpos *in vivo* que reaccionan inmunológicamente en cruzado con un virión de HCMV.

UL130 es el gen central y el más grande (214 codones) del locus UL131A-128. La traducción conceptual del gen predice una secuencia de señalización en el extremo N largo (25 aminoácidos) que precede a una proteína hidrófila que contiene dos potenciales sitios de glicosilación unidos a N (Asn85 y Asn118) en un presunto dominio de la quimioquina (aminoácido 46 a 120) y un sitio de N-glicosilación adicional (Asn201) próximo al extremo de una única región en el extremo C. Se predijo que pUL130 carecería de un dominio TM. se ha notificado que es una glicoproteína de la luz que se secreta de forma ineficaz desde las células infectadas, pero que se incorpora en la envoltura del virión como una forma madurada del aparato de Golgi (Patrone, y col. 2005). Las secuencias de pUL130 de la cepa Merlin de HCMV están públicamente disponibles (GI: 39842125, SEQ ID NO: 16 y GI:239909473, SEQ ID NO: 17, respectivamente) consisten en los aminoácidos 214 y 229, respectivamente. Se ha notificado que la SEQ ID NO: 17 contiene una mutación de cambio de marco en la región del extremo C de pUL130, y esta comparte un 94 % de identidad con la SEQ ID NO: 16 de HCMV sobre la longitud completa de la SEQ ID NO: 16.

Normalmente, la secuencia de señalización del extremo N de las proteínas pUL130 se escinde por una peptidasa de señalización de la célula hospedadora para producir proteínas pUL 130 maduras. Las proteínas pUL130 en los complejos de membrana de HCMV de la invención pueden carecer de secuencias de señalización en el extremo N. Un ejemplo de una proteína pUL130 preferida del complejo de la invención es la SEQ ID NO: 34, que carece de una secuencia de señalización en el extremo N y consiste en los restos de aminoácidos 26-214 de la SEQ ID NO: 16.

Las proteínas pUL130 del complejo de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 16, tal como al menos 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 16. Las proteínas pUL130 de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 34, tal como al menos 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 34. Como alternativa, Las proteínas pUL130 del complejo de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 17, tal como al menos 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 17. Las proteínas pUL130 preferidas: (i) pueden formar el complejo gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131A pentamérico; (ii) comprenden al menos un epítipo de la SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 34, o SEQ ID NO: 17, respectivamente; y/o (iii) pueden estimular anticuerpos *in vivo* que reaccionan inmunológicamente en cruzado con un virión de HCMV.

Se requiere la función de pUL131A para la replicación de HCMV no solo en células endoteliales, sino también en células epiteliales. Se ha notificado que la pUL131A de las cepas Merlin de HCMV (GI:39842126, SEQ ID NO: 18) y Towne (GI:239909474, SEQ ID NO: 19) y AD169 (GI:219879712, SEQ ID NO: 20) consiste en los aminoácidos 129, 129 y 76, respectivamente. Se predijo que pUL131A contiene una secuencia de señalización en el extremo N, que está localizada en los restos 1-18 de la SEQ ID NO: 18, y carece de un dominio TM. Se ha notificado que UL131A de la cepa AD169 contiene una inserción de 1 par de bases, que produce un cambio de marco (Wang y Shenk 2005). La SEQ ID NO: 18 es un 96 % idéntica a la SEQ ID NO: 20 sobre 28 aminoácidos del extremo N, pero es solo un 36 % idéntica a la SEQ ID NO: 20 sobre la longitud completa de la SEQ ID NO: 18 debido al cambio de marco en el gen UL131A de AD169.

Normalmente, la secuencia de señalización del extremo N de las proteínas pUL131A se escinde por una peptidasa de señalización de la célula hospedadora para producir proteínas pUL131A maduras. Las proteínas pUL131A en los complejos de membrana de HCMV de la invención pueden carecer de secuencias de señalización en el extremo N. Un ejemplo de una proteína pUL131A preferida del complejo de la invención es la SEQ ID NO: 35, que carece de una secuencia de señalización en el extremo N y consiste en los restos de aminoácidos 19-129 de la SEQ ID NO: 18. La SEQ ID NO: 35 consiste también en los restos de aminoácidos 19-129 de la SEQ ID NO: 19.

Las proteínas pUL131A del complejo de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 18, tal como al menos 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 18. Las proteínas pUL131A de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 35, tal como al menos 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 35. Las proteínas pUL131A preferidas: (i) pueden formar los complejos gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131A pentaméricos, (iii) comprenden al menos un epítipo de la SEQ ID NO: 18, o la SEQ ID NO: 35; y/o (iii) pueden estimular anticuerpos *in vivo* que reaccionan inmunológicamente en cruzado con un virión de HCMV.

Si un aislado clínico se pasa en fibroblastos, puede acumular muy rápidamente una mutación en el locus UL131A-128, evitando su capacidad de infectar otros tipos de células. De hecho, puede ser suficiente tan poco como tres pases en fibroblastos para que aparezcan dichas mutaciones en soluciones madre de virus. Por ejemplo, en comparación con los aislados clínicos que no se han pasado en fibroblastos, Merlin y Toledo transportan mutaciones en UL128, Towne transporta una mutación en el ORF de UL130 y AD169 contiene un ORF de UL131A mutado. Debido a que los aislados clínicos, pero no las cepas de laboratorio, infectan y generan eficazmente progenie infecciosa en las células epiteliales, este tipo de célula, similar a las células endoteliales, se mantiene como prometedor como un hospedador de laboratorio para la producción de soluciones madre clínicas de HCMV que no se seleccionan para mutaciones en el locus UL131A-UL128 (Wang y Shenk 2005).

La invención proporciona una composición inmunógena que comprende complejos de HCMV como se enumera en las reivindicaciones.

gB esta codificada por UL55 y media en la fusión entre el virus y la membrana celular. Por tanto, tiene un papel clave que jugar en la entrada y la infección del virus. Al igual que otras muchas proteínas de fusión vírica, gB contiene bucles hidrófobos que se insertan en la membrana celular y esta experimenta un gran cambio estructural (conformación previa y posterior a la fusión) durante la entrada. Al igual que gH, gB muestra determinantes que son reconocidos por el factor TLR2 del hospedador, y este interactúa directamente con un heterodímero formado entre los factores TLR2 y TLR1 del hospedador. TLR2 media en la activación de NF-κB y las respuestas de las citoquinas inflamatorias procedentes de las células (Boehme, Guerrero y Compton 2006).

La glicoproteína B (gB) es la más altamente conservada de las glicoproteínas de envoltura de los virus del herpes humanos. Aunque la estructura de la gB de HCMV es actualmente desconocida, se supone que la estructura de la gB de HCMV es similar a la de las gB del VHS y del VEB basadas en la homología de las secuencias. Las conformaciones posteriores a la fusión de las gB del VHS-1 y del VEB muestran un grado sorprendente de homología estructural con la conformación posterior a la fusión de la proteína de fusión (G) de la proteína del virus de la estomatitis vesicular (VSV), a pesar de la carencia de similitud de secuencias entre las gB del VHS-1 y del VEB y el VSV-G.

Se ha notificado que la gB de las cepas Merlin de HCMV (GI:39842076, SEQ ID NO: 21) y Towne (GI:138193, SEQ

- ID NO: 22) consiste en 907 aminoácidos. Se ha notificado que la gB de la cepa AD169 de HCMV (GI: 138192, SEQ ID NO: 23) consiste en 906 aminoácidos, tiene 19 sitios de N-glicosilación (en los restos 37, 68, 73, 85, 208, 281, 286, 302, 341, 383, 405, 409, 417, 447, 452, 464, 465, 554, y 585) y consiste en una secuencia de señalización en su extremo N (en los restos de aminoácidos 1-25), una región extracelular (restos 26-751), un dominio TM (restos 752-772) y un dominio citoplasmático (restos 773-907) (Rigoutsos, y col. 2003). En un estudio de 53 mujeres, se encontraron cinco subtipos de gB con polimorfismos de nucleótidos entre las mismas que variaban de 28 a 124 pb (Murthy, y col. 2011). Las gB de las cepas Merlin y AD169 de HCMV comparten un 95 % de similitud de aminoácidos. Se predijo que la secuencia de señalización en el extremo N consiste en los restos de aminoácidos 1-22 de la SEQ ID NO: 21 en la GB de la cepa Merlin de HCMV.
- 10 Normalmente, la secuencia de señalización del extremo N de las proteínas gB se escinde por una peptidasa de señalización de la célula hospedadora para producir proteínas gB maduras. Las proteínas gB en los complejos de membrana de HCMV de la divulgación pueden carecer de secuencias de señalización en el extremo N. Un ejemplo de una proteína gB preferida de la divulgación es la SEQ ID NO: 36, que carece de una secuencia de señalización en el extremo N y consiste en los restos de aminoácidos 23-907 de la SEQ ID NO: 21.
- 15 Se describen en la divulgación proteínas gB que tienen diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 21, tal como al menos 70 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 21. Se describen en la divulgación proteínas gB que tienen diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 36, tal como al menos 70 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 36. Las proteínas gB preferidas: (i) comprenden al menos un epítipo de la SEQ ID NO: 18, o la SEQ ID NO: 36; y/o (ii) pueden estimular anticuerpos *in vivo* que reaccionan inmunológicamente en cruzado con un virión de HCMV.

Glicosilación

- 25 Aunque gH, gL, gO, gB y pUL130 pueden denominarse glicoproteínas, no debe interpretarse que esta nomenclatura significa que estas proteínas deben estar glicosiladas cuando se usan con la invención. Por el contrario, En algunos aspectos de la divulgación, uno o más de los polipéptidos no están glicosilados. Habitualmente, sin embargo, uno o más (o todos) los polipéptidos en un complejo descrito en la divulgación están glicosilados. En algunos aspectos de la divulgación, uno o más (o todos) los polipéptidos en un complejo están glicosilados mediante mutantes de glicosilación de las células cultivadas, tales como células de mamíferos mutadas. Dichos mutantes de glicosilación producen un modelo de glicosilación de polipéptidos que difiere de un modelo natural de glicosilación, es decir, las glicofomas polipeptídicas resultantes difieren de las glicofomas naturales.

- 30 El nivel y el tipo de glicosilación es dependiente de la especie de la célula hospedadora. En general, las especies más distantes a los seres humanos en términos evolutivos, tales como bacterias, levaduras, hongos, insectos y plantas, tienen repertorios de glicosilación que son al menos similares a los de los seres humanos. Las proteínas normalmente no están glicosiladas en las células bacterianas, aunque se ha notificado la transferencia de sistemas de glicosilación unidos a N en *Escherichia coli* (Langdon, Cuccui y Wren 2009). Las proteínas pueden estar glicosiladas en células de insectos. Sin embargo, a diferencia de las células de vertebrados, las células de insectos son incapaces de producir cadenas secundarias complejas unidas a N con galactosa en penúltimo lugar y ácido siálico terminal. Por lo tanto, el tipo de glicosilación en células de insectos puede ser subóptima para las proteínas terapéuticas. Las células de levaduras pueden llevar a cabo la glicosilación unida a N (en la asparagina) y unida a O (en la serina/treonina) usando manosa. La hiperglicosilación (extensión de la cadena externa) en el aparato de Golgi es un rasgo característico de las células de levaduras que no es típico de células de mamíferos, y esto puede conducir a problemas con la reactividad del anticuerpo. Además, a diferencia de las células de mamíferos, las células de levaduras son incapaces de incorporar azúcares diferentes que la manosa. En contraste con las células de levaduras e insectos, las glicoproteínas de mamíferos expresadas en células de mamíferos están auténtica mente glicosiladas dando como resultado un producto recombinante más similar al que se ha formado *in vivo*.

- 35 Por lo tanto, los polipéptidos preferentemente glicosilados en complejos descritos en la divulgación: (i) tienen un modelo de glicosilación de mamíferos; y/o (ii) no contienen un modelo de glicosilación de células de insectos. En algunos aspectos de la divulgación, una o más de las proteínas descritas contienen cadenas secundarias complejas unidas a N con galactosa en penúltimo lugar y ácido siálico terminal.

Complejos de proteínas de membrana de la invención

- 40 Los complejos de proteínas de membrana de HCMV de la invención son asociaciones heterooligoméricas entre gH, gL, pUL128, pUL130 y pUL131A. Las proteínas de estos complejos pueden estar asociadas mediante interacciones no covalentes y/o covalentes. En el complejo pentamérico de la invención, gH, gL y pUL128 están normalmente unidas a través de enlaces disulfuro, pero pUL130 y pUL131A se incorporan normalmente en el complejo pentamérico mediante interacciones no covalentes (como se muestra en el ejemplo 7). La proteína pUL130 y/o la proteína pUL131A pueden estar incorporadas en el complejo pentamérico mediante interacciones no covalentes. Asimismo, la proteína pUL130 y/o pUL131A pueden estar entrelazadas mediante interacciones no covalentes.

Las estequiometrías de los complejos triméricos y pentaméricos se supone que son 1:1:1 (Huber y Compton 1999) y 1:1:1:1:1 (Ryckman, Chase y Johnson 2010), respectivamente, pero esto se ha confirmado ya definitivamente.

5 Los inventores han descubierto que los complejos de proteínas de membrana de la invención son capaces de inducir una respuesta inmunógena. Los complejos de proteínas de membrana de la invención pueden por tanto ser capaces de inducir la inmunidad frente a la infección por HCMV. Estas dos funciones son dependientes de la retención de epítomos en los complejos de proteínas de membrana de la invención que pueden estimular la producción de anticuerpos, incluyendo anticuerpos neutralizantes. se conocía una gama de epítomos conformacionales para el complejo pentamérico. Por ejemplo, Macagno (2010) aisló un panel de anticuerpos monoclonales humanos que neutralizaron la infección de HCMV de las células endoteliales, epiteliales, y mieloides. Con la única excepción de un anticuerpo que se unía a un epítomo conservado en el producto génico UL128, los otros anticuerpos se unían a epítomos conformacionales que requerían la expresión de dos o más proteínas del complejo gH/gL/UL128-131A. Preferentemente, los complejos pentaméricos de la invención poseen uno o más de los epítomos conformacionales identificados por Macagno (2010).

15 Cada proteína del complejo de la invención puede contener mutaciones, tales como inserciones, deleciones y sustituciones relativas a la cepa Merlin y/o a la cepa AD169 de HCMV, siempre que estas mutaciones no sean perjudiciales para el uso de las proteínas como antígenos, en particular siempre que retengan uno o más epítomos que puedan estimular la producción de anticuerpos que puedan unirse a al menos un complejo de proteínas de membrana de la cepa Merlin y/o AD169 de HCMV y/o los anticuerpos que pueden neutralizar los efectos biológicos de dicho complejo de proteínas de membrana de HCMV. Además, dichas mutaciones no deben evitar la capacidad de las proteínas de formar un complejo de proteínas de membrana de la invención. Puede ensayarse la capacidad de formar un complejo de proteínas de membrana de la invención llevando a cabo la purificación de la proteína, y analizando las proteínas mediante PAGE no reductor, transferencia Western y/o cromatografía de exclusión molecular. Si las proteínas forman parte de un complejo, pueden estar todas presentes en una única banda sobre un gel PAGE nativo y/o estar presentes en un único pico en un cromatograma de exclusión molecular.

25 El complejo de proteínas de membrana de la invención puede prepararse a diversos niveles de pureza, por ejemplo, al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 99 % de la proteína total por la masa, es decir, el complejo constituye al menos un 80 % de la masa proteica total en una composición. La composición puede estar exenta de poli(acrilamida).

Sistemas de expresión

30 En un aspecto de la divulgación, se describe un procedimiento para expresar el complejo de proteínas de membrana de la invención. Los sistemas de expresión adecuados para su uso en la presente invención son bien conocidos por los expertos en la materia y muchos se describen en detalle en Doyle (2008). En general, se puede usar cualquier sistema o vector que sea adecuado para mantener, propagar y expresar moléculas de ácidos nucleicos para producir un polipéptido en el hospedador requerido. La secuencia de nucleótidos adecuada puede insertarse en un sistema de expresión mediante cualquiera de una variedad de técnicas rutinarias y bien conocidas, tales como, por ejemplo, aquellas descritas en Sambrook (2000). En general, se puede colocar el gen codificante bajo el control de un elemento de control tal como un promotor, y, opcionalmente, un operador, de tal manera que la secuencia de ADN que codifica el péptido deseado se transcribe en ARN en la célula hospedadora transformada.

40 Los ejemplos de sistemas de expresión adecuados incluyen, por ejemplo, Los sistemas cromosómicos, episómicos y derivados de virus, incluyendo, por ejemplo, los vectores derivados de: plásmidos bacterianos, bacteriófagos, transposones, episomas de levaduras, elementos de inserción, elementos cromosómicos de levaduras, virus tales como baculovirus, papovavirus tales como SV40, virus vaccinia, adenovirus, los virus de la viruela, virus de la seudorrabia y retrovirus, o combinaciones de los mismos, tales como los derivados de elementos genéticos de plásmidos y bacteriófagos, incluyendo cósmidos y fagémidos. Se pueden emplear también cromosomas artificiales humanos (HAC) para administrar fragmentos más grandes de ADN que pueden contenerse y expresarse en un plásmido.

50 Los sistemas de expresión adecuados incluyen microorganismos tales como bacterias transformadas con bacteriófagos recombinantes, vectores de expresión de ADN de plásmidos o cósmidos; levaduras transformadas con vectores de expresión de levaduras; sistemas de células de insectos infectados o transfectados con vectores de expresión de virus (por ejemplo, baculovirus); sistemas de células vegetales transformados con vectores de expresión de virus (por ejemplo, el virus del mosaico de la coliflor, CaMV; el virus del mosaico del tabaco, TMV) o con vectores de expresión bacterianos (por ejemplo, plásmidos Ti o pBR322); o sistemas de células animales. Se pueden emplear también sistemas de traducción exentos de células para producir las proteínas del complejo de la invención. Preferentemente, las proteínas del complejo de la invención se pueden producir en células eucariotas, tales como células de mamíferos.

55 Los polipéptidos recombinantes se pueden expresar de forma transitoria o estable. Preferentemente, las proteínas recombinantes se expresan de forma estable. Por ejemplo, líneas celulares que expresan de forma estable el péptido de interés se pueden transfectar usando vectores de expresión que pueden contener varios orígenes de replicación víricos y/o elementos de expresión endógena y un gen marcador seleccionable en el mismo vector o en otro diferente. Tras la introducción del vector, se puede dejar que las células crezcan durante 1-2 días en un medio enriquecido antes

de cambiarlas a un medio selectivo. El objetivo del marcador seleccionable es conferir resistencia a la selección y su presencia permite el crecimiento y recuperación de células que expresan satisfactoriamente las secuencias introducidas. La proliferación de clones de células transformadas de forma estable se puede realizar usando técnicas de cultivo tisular adecuadas al tipo de célula.

- 5 Se conocen en la materia líneas de células de mamíferos disponibles como hospedadores para la expresión, e incluyen muchas líneas de células inmortalizadas disponibles de la American Type Culture Collection (ATCC) incluyendo, aunque no de forma limitativa, ovario de hámster chino (CHO), HeLa, células de riñón de cría de hámster (BHK), células de riñón de mono (COS), C127, 3T3, BHK, células de riñón embrionario humano (HEK) 293, células de melanoma de Bowes y de carcinoma hepatocelular humano (por ejemplo, Hep G2) y numerosas líneas de células diferentes. Es preferible la expresión en células de mamífero debido a que las proteínas que se producen tendrán auténticos modelos de glicosilación de mamíferos, y poseen por tanto epítomos que están presentes en partículas infecciosas de HCMV. En consecuencia, la producción de complejos de proteínas de membrana de la invención en células de mamíferos conducirá a la producción de anticuerpos que son capaces de unirse a partículas de HCMV que se producen naturalmente durante la infección.
- 10
- 15 En el sistema de baculovirus, los materiales para los sistemas de expresión de baculovirus/células de insectos están comercialmente disponibles en forma de kit de, entre otros, Invitrogen, San Diego CA (el kit "MaxBac"). Estas técnicas se conocen generalmente por los expertos en la materia y se describen completamente en Summers y col. (Summers y Smith 1987). Las células hospedadoras particularmente adecuadas para su uso en el presente sistema incluyen células de insectos tales como *Drosophila* S2 (es decir, mediante infección de baculovirus recombinante de células S2 de *Drosophila* transfectadas de manera estable) y células Sf9 de *Spodoptera*. En algunas realizaciones, las proteínas de la invención no se producen en células de insectos.
- 20

Existen muchos cultivos de células vegetales y sistemas de expresión genética vegetal completa conocidos en la materia. Los ejemplos de sistemas de expresión genética de células vegetales adecuados incluyen aquellos descritos en la patente de Estados Unidos 5.693.506; patente de Estados Unidos 5.659.122; patente de Estados Unidos 5.608.143, y Zenk (1991)²³. En particular, se pueden utilizar todas las plantas a partir de las cuales se pueden aislar y cultivar protoplastos para dar plantas completas regeneradas, de tal manera que se recuperan plantas completas que contienen el gen transferido. Se pueden regenerar prácticamente todas las plantas a partir de células o tejidos cultivados, incluyendo, aunque no de forma limitativa todas las especies principales de la caña de azúcar, remolacha azucarera, algodón, frutales y otros árboles, legumbres y vegetales.

25

- 30 Los ejemplos de sistemas de expresión procariota incluyen aquellos que utilizan *estreptococos*, *estafilococos*, *E. coli*, *Streptomyces* y *Bacillus subtilis* como células hospedadoras.

Los ejemplos de sistemas de expresión incluyen aquellos que utilizan levaduras (por ejemplo, *S. cerevisiae*) y *Aspergillus* como células hospedadoras.

- 35 Las células HEK293 son adecuadas para la expresión transitoria de las proteínas de HCMV del complejo de la invención debido a su elevada transfectabilidad mediante diversas técnicas, incluyendo los procedimientos del fosfato de calcio y la polietilenimina (PEI). Una línea celular útil de HEK293 es una que expresa la proteína EBNA1 del VEB, tal como 293-6E (Loignon, y col. 2008). Las células HEK293 transformadas han mostrado secretar altos niveles de los complejos de proteínas de la invención en el medio de crecimiento, permitiendo por tanto la purificación de dichos complejos de proteínas directamente desde el medio de crecimiento.

- 40 las células CHO son hospedadoras de mamíferos particularmente adecuadas para la producción industrial de las proteínas de HCMV del complejo de la invención para su uso como inmunógenos o antígenos debido a que permiten la expresión génica estable a largo plazo y altos rendimientos de proteínas.

Los complejos de proteína de la membrana de la invención se pueden secretar a partir de las células en las que se expresan. Alternativamente, las proteínas del complejo de la invención pueden no secretarse. En *E. coli*, por ejemplo, las proteínas no secretadas pueden acumularse en cuerpos de inclusión. Los procedimientos para purificar proteínas recombinantes a partir de cuerpos de inclusión son bien conocidos en la técnica.

45

La transfección se puede llevar a cabo mediante una gama de procedimientos que incluyen usar fosfato de calcio, electroporación, o mezclar un lípido catiónico con el material para producir liposomas que se fusionan con la membrana celular y depositan su carga en el interior.

50 **Construcciones de ácidos nucleicos**

- La divulgación describe un ácido nucleico recombinante que puede codificar gL, gH que carece de un dominio TM, y al menos una glicoproteína de HCMV adicional. Preferentemente, dicho ácido nucleico recombinante: (a) puede no ser una molécula de ARN autorreplicante; (b) puede no ser un replicón de alfavirus; (c) puede no codificar ninguna proteína no estructural del alfavirus, tal como NSP1, NSP2, NSP3 y NSP4; (d) puede no contener: un Sitio interno de entrada al ribosoma (IRES), tal como EMCV o EV71; y/o (e) puede no contener un sitio 2A vírico, tal como FMDV. Un ejemplo de dicho ácido nucleico recombinante puede ser una única construcción que codifica una proteína gL de la invención, una proteína gH del complejo de la invención, una proteína pUL128 del complejo de la invención, una
- 55

proteína pUL130 del complejo la invención y una proteína pUL131 del complejo de la invención.

La divulgación describe también una pluralidad de ácidos nucleicos recombinantes que codifican uno o más proteínas del complejo de la invención. Por ejemplo, dos construcciones de ácidos nucleicos: codificando la primera construcción una proteína gH y una proteína gL, y codificando la segunda construcción una proteína pUL128, una proteína pUL130 y una proteína pUL131A.

la divulgación describe también una pluralidad de ácidos nucleicos recombinantes que comprenden: una primera molécula de ácido nucleico recombinante que puede codificar una proteína gL; una segunda molécula de ácido nucleico recombinante que puede codificar una proteína gH; y una o más de una tercera molécula de ácido nucleico recombinante que puede codificar una o más proteínas adicionales de HCMV. Preferentemente, dicha primera, segunda y/o tercera molécula(s) de ácidos nucleicos recombinantes: (a) puede no ser una molécula de ARN autorreplicante; (b) puede no ser un(os) replicón(ones) de alfavirus; (c) puede no codificar ninguna proteína no estructural del alfavirus, tal como NSP1, NSP2, NSP3 y NSP4; (d) puede no contener: un Sitio interno de entrada al ribosoma (IRES), tal como EMCV o EV71; y/o (e) puede no contener un sitio 2A vírico, tal como FMDV.

La tercera molécula de ácido nucleico recombinante puede codificar una proteína gO o las proteínas pUL128, pUL130 y pUL131A del complejo de la invención. Por tanto, las secuencias que codifican cada polipéptido individual en un complejo pueden estar presentes en una única molécula de ácido nucleico, o distribuirse entre dos o más moléculas de ácidos nucleicos.

la divulgación describe también una pluralidad de ácidos nucleicos recombinantes que comprenden: (i) una primera molécula de ácido nucleico recombinante que puede codificar una proteína gL (ii) una segunda molécula de ácido nucleico recombinante que puede codificar una proteína gH (iii) una tercera molécula de ácido nucleico recombinante que puede codificar una proteína pUL128 (iv) una cuarta molécula de ácido nucleico recombinante que puede codificar una proteína pUL130 y (v) una quinta molécula de ácido nucleico recombinante que puede codificar una proteína pUL131A. Preferentemente, dicha primera, segunda, tercera, cuarta y/o quinta molécula(s) de ácidos nucleicos recombinantes: (a) puede no ser una molécula de ARN autorreplicante; (b) puede no ser un(os) replicón(ones) de alfavirus; (b) puede no codificar proteínas no estructurales de alfavirus, tal como NSP1, NSP2, NSP3 y NSP4; (c) puede no contener: un Sitio interno de entrada al ribosoma (IRES), tal como EMCV o EV71; y/o (d) puede no contener un sitio 2A vírico, tal como FMDV.

Las moléculas de ácidos nucleicos que codifican una proteína gH del complejo de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 24 tal como al menos 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 24. Las moléculas de ácidos nucleicos que codifican una proteína gL del complejo de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 25 tal como al menos 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 25. Las moléculas de ácidos nucleicos que codifican una proteína pUL128 del complejo de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 26 tal como al menos 74 %, 76 %, 78 %, 80 %, 82 %, 84 %, 86 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 26. Las moléculas de ácidos nucleicos que codifican una proteína pUL130 del complejo de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 27 tal como al menos 74 %, 76 %, 78 %, 80 %, 82 %, 84 %, 86 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 27. Las moléculas de ácidos nucleicos que codifican una proteína pUL131A del complejo de la invención pueden tener diversos grados de identidad con la SEQ ID NO: 28 tal como al menos 74 %, 76 %, 78 %, 80 %, 82 %, 84 %, 86 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 28.

Los ácidos nucleicos pueden comprender ADN genómico y/o ADNc. A diferencia del ADNc, el ADN genómico puede contener intrones. Algunos genes se expresan más eficazmente cuando están presentes intrones. Los genes UL128 y UL131A genómicos consisten cada uno en dos exones, mientras que UL130 no contiene ningún intrón. Si se usan las secuencias genómicas, las proteínas que se producen dependerán del corte y empalme, que puede variar de acuerdo con cual sistema de expresión se usa.

La divulgación describe vectores que comprende dichos ácidos nucleicos, en el que dichos vectores incluyen promotores y terminadores adecuados. Dichas moléculas de ácidos nucleicos recombinantes pueden ser plásmidos, o pueden incorporarse en el genoma de una célula. Los promotores en estos vectores pueden ser promotores de HCMV o promotores no de HCMV.

La divulgación describe también un procedimiento para expresar un complejo de proteínas de membrana de HCMV que comprende gH, gL y al menos una glicoproteína más de HCMV introduciendo una o más moléculas de ácidos nucleicos recombinantes que codifican gH, gL y al menos una glicoproteína más de HCMV en un sistema de expresión; que expresa dicho una o más ácidos nucleicos en dicho sistema de expresión; y purificar dicho complejo de proteínas de membrana de HCMV. En algunas realizaciones, este procedimiento comprende transfectar células con una primera construcción de ácido nucleico que codifica: cualquiera de las proteínas gH, gL, pUL128, pUL130 y pUL131A del complejo de la invención o las proteínas gH, gL y gO. Este procedimiento puede comprender transfectar células con una primera construcción de ácido nucleico que codifica una proteína gH del complejo de la invención, una segunda

construcción de ácido nucleico que codifica una proteína gL del complejo de la invención; y una o más de una tercera construcción(ones) de ácidos nucleicos que codifica(n) una o más glicoproteína(s) de HCMV del complejo de la invención. este procedimiento puede comprender también transfectar células con una primera construcción de ácido nucleico que codifica una proteína gH del complejo de la invención y una proteína gL de la invención; y una segunda construcción(ones) de ácidos nucleicos que codifica(n) una o más glicoproteína(s) de HCMV adicionales de la invención, tales como gO o pUL128, pUL130 y pUL131A.

Dicho complejo de proteínas de membrana de HCMV puede expresarse en una célula de mamífero. Dicho complejo de proteínas de membrana aislado de HCMV puede purificarse opcionalmente.

Células de la invención

La divulgación describe también una célula que expresa una molécula de ácido nucleico o una pluralidad de moléculas de ácidos nucleicos, en la que dicha célula no comprende el genoma completo de HCMV. Dicha célula puede transformarse de manera estable con dicha molécula de ácido nucleico o una pluralidad de moléculas de ácidos nucleicos de la invención. Preferentemente, Dicha célula es una célula de mamífero, por ejemplo, una célula CHO.

La divulgación describe una célula que comprende gH, gL y al menos una glicoproteína de HCMV adicional, en la que dicha célula no contiene el genoma de HCMV y/o no produce viriones de HCMV y/o no expresa cualquier proteína de HCMV sin envoltura.

Aislamiento y purificación de complejos de proteínas de membranas

Los complejos de la invención se preparan y se usan preferentemente en forma aislada. El término "aislado", como se usa en el presente documento significa retirado de su entorno natural. Por lo tanto, un "complejo de proteínas de membrana de HCMV aislado" no abarca el complejo de proteínas de membrana de HCMV sobre la superficie de las células infectadas por HCMV o en un virión de HCMV infeccioso.

Utilizando los procedimientos de expresión descritos en los ejemplos, los complejos de la invención pueden producirse a altos rendimientos. [Véase anteriormente].

La divulgación describe procedimientos para purificar los complejos de membrana de HCMV de la invención. Dichos procedimientos de la invención permiten la producción del complejo de proteínas de membrana de HCMV con una pureza de >85 %, > 86 %, > 87 %, > 88 %, > 89 %, > 90 %, > 91 %, > 92 %, > 93 %, >94 % o >95 % de la proteína total por la masa, como se determinó mediante la electroforesis en gel. Estos altos niveles de pureza hacen a los complejos adecuados para su uso como un inmunógeno en aplicaciones diagnósticas o como un antígeno en formulaciones de vacuna. La divulgación describe un procedimiento para purificar un complejo de proteínas de membrana de HCMV aislado de la invención, en el que dicha purificación comprende una o más etapas cromatográficas. Dichas etapas cromatográficas pueden comprender cromatografía de afinidad, tal como cromatografía de afinidad de Ni²⁺ y/o cromatografía de exclusión molecular.

Composiciones

La invención proporciona también composiciones que comprenden los complejos de proteínas de membrana de HCMV aislados de la invención. La divulgación describe composiciones que comprenden los complejos de proteínas de membrana de HCMV purificadas de la invención.

El complejo de proteínas de membrana de HCMV pueden incorporarse en una composición inmunógena, o una composición de vacuna. Dichas composiciones se pueden usar para sensibilizar anticuerpos en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

La divulgación describe composiciones farmacéuticas que comprenden un complejo de proteínas de membrana de HCMV de la invención. De forma similar, la divulgación describe procedimientos para preparar una composición farmacéutica que implican combinar un complejo de proteínas de membrana de HCMV de la invención con un transportador farmacéuticamente aceptable.

Además de sus antígenos, las composiciones inmunógenas y las farmacéuticas que se describen en la divulgación incluyen normalmente un transportador farmacéuticamente aceptable, y está disponible una minuciosa descripción de dichos transportadores en Remington: The Science and Practice of Pharmacy.

el pH de la composición está usualmente entre 6 y 8, y más preferentemente entre 6,5 y 7,5 (por ejemplo, aproximadamente 7). Se puede mantener un pH estable mediante el uso de un tampón, por ejemplo un tampón Tris, un tampón citrato, un tampón fosfato, o un tampón histidina. Por tanto, la composición incluirá generalmente un tampón.

La composición puede ser estéril y/o exenta de pirógenos. Las composiciones pueden ser isotónicas con respecto a los seres humanos.

La composición comprende una cantidad inmunológicamente eficaz del(de los) antígeno(s) al(a los) que se hace

- referencia. Una 'cantidad inmunológicamente eficaz' es una cantidad que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para estimular una respuesta de anticuerpos contra el antígeno. Esta cantidad puede variar dependiendo de la salud y condiciones físicas del individuo a tratar, su edad, la capacidad del sistema inmunitario del individuo para sintetizar anticuerpos, el grado de protección deseado, la formulación de la vacuna, la evaluación de la situación médica por parte del médico a cargo del tratamiento y otros factores relevantes. Se espera que la cantidad esté dentro de un intervalo relativamente amplio que pueda determinarse a través de pruebas habituales. El contenido de antígeno de las composiciones de la invención se expresará generalmente en términos de la masa de proteína por dosis. Puede ser útil una dosis de 10-500 µg (por ejemplo, 50 µg) por antígeno.
- Las composiciones inmunógenas pueden incluir un adyuvante inmunitario. Por lo tanto, por ejemplo, pueden incluir un adyuvante de una sal de aluminio o una emulsión de aceite en agua (por ejemplo, una emulsión de aceite en agua que comprende escualeno, tal como MF59 o AS03). Las sales de aluminio adecuadas incluyen hidróxidos (por ejemplo, oxihidróxidos), fosfatos (por ejemplo, hidroxifosfatos, ortofosfatos), (por ejemplo, véanse los capítulos 8 y 9 de *Vaccine Design...* (1995) eds. Powell y Newman. ISBN: 030644867X. Plenum) o las mezclas de las mismas. Las sales pueden tomar cualquier forma adecuada (por ejemplo, geles, cristalinas, amorfas, etc.), prefiriéndose la adsorción del antígeno a la sal. La concentración de Al⁺⁺⁺ en una composición para la administración a un paciente es preferentemente inferior a 5 mg/ml, por ejemplo, <4 mg/ml, <3 mg/ml, <2 mg/ml, <1 mg/ml, etc. Un intervalo preferido es entre 0,3 y 1 mg/ml. Se prefiere un máximo de 0,85 mg/dosis. Los adyuvantes de hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio son particularmente adecuados para su uso con la invención.
- Un adyuvante inmunitario adecuado comprende un compuesto de Fórmula (I) como se define en el documento WO2011/027222, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, adsorbida en una sal de aluminio. Se pueden usar muchos adyuvantes adicionales, incluyendo cualquiera de los desvelados en Powell y Newman (1995).
- Las composiciones pueden incluir un agente antimicrobiano, particularmente cuando se envasan en un formato de dosis múltiples. Los agentes antimicrobianos tales como tiomersal y 2-fenoxietanol se encuentran comúnmente en vacunas, pero se prefiere usar tanto un conservante exento de mercurio como un no conservante en todo.
- Las composiciones pueden comprender detergente, por ejemplo, un polisorbato, tal como polisorbato 80. Los detergentes están generalmente presentes a bajos niveles, por ejemplo, <0,01 %.
- Las composiciones pueden incluir sales de sodio (por ejemplo, cloruro de sodio) para proporcionar tonicidad. Una concentración de 10+2 mg/ml de NaCl es típica, por ejemplo, aproximadamente 9 mg/ml.
- Las composiciones de la invención se administrarán generalmente directamente a un sujeto. La administración directa puede llevarse a cabo mediante inyección parenteral (por ejemplo por vía subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, o al espacio intersticial de un tejido), o mediante cualquier otra ruta adecuada. Se prefiere la administración intramuscular, por ejemplo, al muslo o parte superior del brazo. La inyección puede ser a través de una aguja (por ejemplo, una aguja hipodérmica), pero también se puede usar como alternativa la inyección sin aguja. Un volumen de dosis intramuscular habitual es de 0,5 ml.
- La administración puede implicar una pauta en una sola dosis o una pauta en múltiples dosis.
- El sujeto que se inmuniza es un ser humano, que puede tener cualquier edad, por ejemplo, 0-12 meses de edad, 1-5 años de edad, 5-18 años de edad, 18-55 años de edad o más de 55 años de edad.
- Las vacunas de la invención pueden ser profilácticas (es decir, para prevenir la enfermedad) o terapéuticas (es decir, para reducir o eliminar los síntomas de la enfermedad).
- Los complejos de proteínas de membrana de HCMV aislados y/o purificados descritos en el presente documento pueden administrarse solos o como cualquier cebado o refuerzo en regímenes de modalidad mixta, tales como un cebado de ARN seguido por un refuerzo de proteínas. Los beneficios de la estrategia de cebado del ARN cebado de las proteínas, en comparación con una estrategia de cebado de proteínas cebado de proteínas, incluyen, por ejemplo, títulos de anticuerpos aumentados, un perfil de los subtipos de IgG1:IgG2a más equilibrado, la inducción de una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T CD4+ de tipo TH1 que era similar a la de las partículas víricas, y una producción reducida de anticuerpos no neutralizantes. El cebado del ARN puede aumentar la inmunogenicidad de las composiciones con respecto a si contienen o no un adyuvante.
- En la estrategia de cebado del ARN-refuerzo de proteínas, el ARN y las proteínas se dirigen al mismo antígeno diana. Los ejemplos de modos adecuados de administrar los ARN incluyen partículas de replicones análogas a virus (VRP), ARN de alfavirus, replicones encapsulados en nanopartículas lipídicas (LNP) o ARN formulados, tales como replicones formulados con nanoemulsiones catiónicas (CNE). En el documento WO2012/006380 se desvelan nanoemulsiones de aceite en agua catiónicas adecuadas que comprenden, por ejemplo, un núcleo de aceite (por ejemplo, que comprende escualeno) y un lípido catiónico (por ejemplo, DOTAP, DMTAP, DSTAP, DC-colesterol, colesterol, etc.).
- El documento WO2012/051211 desvela que se producen anticuerpos contra el complejo pentamérico en ratones que se han inmunizado con VRP y ARN formulados (CNE y LNP) que codifican los constituyentes de las proteínas del complejo pentamérico. Se ha descubierto que estos anticuerpos son capaces de neutralizar la infección por HCMV en

células epiteliales. El régimen de cebado del ARN-refuerzo de proteínas puede implicar en primer lugar (por ejemplo, en las semanas 0-8) llevar a cabo una o más inmunizaciones de cebado con ARN (que podrían administrarse como VRP, LNP, CNE, etc., que codifican uno o más de los componentes de las proteínas de un complejo de proteínas de membrana de HCMV de la invención y a continuación llevar a cabo una o más inmunizaciones de refuerzo (por ejemplo, en las semanas 24-58) con: un complejo de proteínas de membrana de HCMV aislado de la invención, formulado opcionalmente con un adyuvante o un complejo de proteínas de membrana de HCMV purificado de la invención, formulado opcionalmente con un adyuvante.

La divulgación describe una composición inmunógena que comprende: una molécula de ARN autorreplicante que codifica un primer antígeno polipeptídico de HCMV que comprende un primer epítipo; y un segundo antígeno polipeptídico de HCMV que comprende un segundo epítipo. La divulgación se refiere también a kits que comprenden: (i) una composición de cebado que comprende una molécula de ARN autorreplicante que codifica un primer antígeno polipeptídico que comprende un primer epítipo de un patógeno; y (ii) una composición de refuerzo que comprende un segundo antígeno polipeptídico que comprende un segundo epítipo del patógeno.

se pueden seleccionar de forma independiente antígenos entre el grupo que consiste en gB, gH, gL, gO, pUL128, pUL130 y pUL131A. Dicho primer antígeno polipeptídico de HCMV es preferentemente un complejo de proteínas de membrana de HCMV tal como el complejo gH/gL/gO trimérico o el complejo pentamérico de la invención.

Dicho segundo antígeno polipeptídico de HCMV es preferentemente: un complejo de proteínas de membrana de HCMV aislado tal como el complejo gH/gL/gO trimérico o el complejo pentamérico de la invención o un complejo de proteínas de membrana de HCMV purificado como se describe en el presente documento, tal como el complejo gH/gL/gO trimérico o el complejo pentamérico de la invención.

El primer y el segundo antígenos polipeptídicos pueden ser sustancialmente el mismo. El primer antígeno polipeptídico puede ser un polipéptido soluble o un polipéptido anclado en membrana, y el segundo antígeno polipeptídico puede ser un polipéptido soluble. El primer antígeno polipeptídico puede ser un polipéptido de fusión. El segundo antígeno polipeptídico puede ser un polipéptido de fusión. El ARN autorreplicante puede ser un replicón de ARN derivado de alfavirus.

La molécula de ARN autorreplicante puede comprender uno o más nucleótidos modificados. En algunas realizaciones, la molécula de ARN autorreplicante codifica un complejo de proteínas de membrana de HCMV tal como el complejo gH/gL/gO trimérico o el complejo pentamérico de la invención. En algunas realizaciones, el segundo antígeno polipeptídico es un complejo de proteínas de membrana de HCMV purificado tal como un complejo gH/gL/gO trimérico o un complejo pentamérico purificado de la invención.

En algunos aspectos de la divulgación, la molécula de ARN se encapsula, se une o se adsorbe en un lípido catiónico, un liposoma, un cocleato, un virosoma, un complejo inmunoestimulador, una micropartícula, una microesfera, una nanoesfera, una vesícula unilamelar, una vesícula multilamelar, una emulsión de aceite en agua, una emulsión de agua en aceite, un emulsoma, un péptido policationico, una nanoemulsión catiónica de las mismas.

En algunos aspectos adicionales, la composición de cebado del kit o la composición inmunógena comprende además un lípido catiónico, un liposoma, un cocleato, un virosoma, un complejo inmunoestimulador, una micropartícula, una microesfera, una nanoesfera, una vesícula unilamelar, una vesícula multilamelar, una emulsión de aceite en agua, una emulsión de agua en aceite, un emulsoma, un péptido policationico, o una nanoemulsión catiónica.

Anticuerpos de la divulgación

La divulgación describe anticuerpos que reconocen un complejo de proteínas de membrana de HCMV aislado y/o purificado, pero que no se une a cualquiera de los polipéptidos gH, gL, gO, pUL128, pUL130 o pUL131A aislados y/o no se une a los heterodímeros gH-gL aislados.

Como se describe a continuación, Los anticuerpos pueden ser anticuerpos humanos o humanizados y/o pueden ser anticuerpos monoclonales o policlonales.

Los anticuerpos pueden ser policlonales o monoclonales. Los anticuerpos monoclonales (mAb) se prefieren para muchas situaciones. El término "monoclonal" como se usó originalmente en relación con anticuerpos se refiere a los anticuerpos producidos por una única línea clonal de células inmunitarias, en oposición a anticuerpos "policlonales" que, aunque reconocen todos la misma proteína diana, se produjeron por linfocitos B diferentes y se dirigirían a diferentes epítopos en esta proteína. Como se usa en el presente documento, la palabra "monoclonal" no implica ningún origen celular concreto, pero se refiere a cualquier población de anticuerpos que muestra una única especificidad y afinidad de unión por un epítipo particular en la misma proteína diana. Esta utilización es normal en la técnica.

Por tanto, se puede producir un mAb usando cualquier sistema de síntesis de proteínas adecuado, incluyendo células inmunitarias, células no inmunitarias, sistemas acelulares, etc. Un mAb puede por tanto producirse mediante una variedad de técnicas, incluyendo la metodología convencional de anticuerpos monoclonales (por ejemplo, la técnica convencional de hibridación de células somáticas de Kohler y Milstein), mediante transformación vírica u oncogénica

de linfocitos B, mediante síntesis combinatoria, expresión en fagos, *etc.* Por tanto los anticuerpos pueden sensibilizarse *in vivo* utilizando: un complejo de proteínas de membrana de HCMV aislado de la invención como un antígeno o un complejo de proteínas de membrana de HCMV purificado como un antígeno. El animal que genera los anticuerpos puede ser un ratón, una rata, un conejo, una cabra, *etc.* Como un enfoque alternativo, los anticuerpos pueden identificarse usando procedimientos de selección *in vitro*, tales como la expresión en fagos de los anticuerpos.

Los anticuerpos pueden tomar diversas formas. Por ejemplo, pueden ser anticuerpos nativos, como se encuentran naturalmente en mamíferos. Los anticuerpos nativos están constituidos por cadenas pesadas y cadenas ligeras. Las cadenas pesada y ligera se dividen en dominios variables y dominios constantes. La capacidad de diferentes anticuerpos de reconocer diferentes antígenos surge de las diferencias en sus dominios variables, en las cadenas ligera y pesada. Las cadenas ligeras de anticuerpos nativos en especies de vertebrados son tanto kappa (κ) como lambda (λ), basándose en la secuencia de aminoácidos de sus dominios constantes. El dominio constante de las cadenas pesadas de un anticuerpo nativo será α , δ , ϵ , γ o μ , que sensibilizan respectivamente a los anticuerpos de la clase IgA, IgD, IgE, IgG, o IgM. Las clases pueden dividirse además en subclases o isotipos, por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgA2, *etc.* Los anticuerpos pueden también clasificarse por el alotipo, por ejemplo una cadena pesada y puede tener el alotipo G1m a, f, x o z, el alotipo G2m n, o el alotipo G3m b0, b1, b3, b4, b5, c3, c5, g1, g5, s, t, u, o v; una cadena ligera k puede tener un alotipo Km(1), Km(2) o Km(3). Un anticuerpo IgG nativo tiene dos cadenas ligeras idénticas (un dominio constante CL y un dominio variable VL) y dos cadenas pesadas idénticas (tres dominios constantes CH1, CH2 y CH3 y un dominio variable VH), que se mantienen juntos mediante puentes disulfuro. El dominio y las estructuras tridimensionales de las diferentes clases de anticuerpos nativos son bien conocidos.

Cuando un anticuerpo tiene una cadena ligera con un dominio constante, puede ser una cadena ligera k o λ . Cuando un anticuerpo tiene una cadena pesada con un dominio constante, puede ser una cadena pesada α , δ , ϵ , γ o μ . Se prefieren las cadenas pesadas de la clase γ , (es decir, los anticuerpos IgG).

Los anticuerpos pueden ser fragmentos de anticuerpos nativos que retienen la actividad de unión a antígeno. Por ejemplo, La digestión con papaína de anticuerpos nativos produce dos fragmentos de unión a antígeno idénticos, denominados fragmentos "Fab", cada uno con un único sitio de unión a antígeno, y un fragmento "Fc" residual, sin actividad de unión a antígeno. El tratamiento con pepsina da como resultado un fragmento "F(ab')₂" que tiene dos sitios de unión a antígeno. "Fv" es el fragmento mínimo de un anticuerpo nativo que contiene un sitio de unión a antígeno completo, que consiste en un dímero de una cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera. Por tanto, un anticuerpo puede ser Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, o cualquier otro tipo, de fragmento de un anticuerpo nativo.

Un anticuerpo puede ser un "Fv monocatenario" ("scFv" o "sFv"), que comprende un dominio VH y VL como una única cadena polipeptídica. Normalmente, los dominios VH y VL se unen mediante un enlazador polipeptídico corto (por ejemplo >12 aminoácidos) entre los dominios VH y VL que permite al scFv formar la estructura deseada para la unión al antígeno. Una manera típica de expresar las proteínas scFv, al menos para la selección inicial, es en el contexto de una biblioteca de expresión en fagos u otra biblioteca combinatoria. Múltiples scFv se pueden unir a una única cadena polipeptídica.

Un anticuerpo puede ser un "diacuerpo" o un "triacuerpo" *etc.*, que comprende múltiples fragmentos de Fv (scFv) enlazados. Mediante el uso de un enlazador entre los dominios VH y VL que es demasiado corto para permitirles emparejarse entre sí (por ejemplo <12 aminoácidos), en su lugar, se fuerza a que los dominios se emparejen con los dominios complementarios de otro fragmento Fv, y crear de esta forma dos sitios de unión a antígeno. Estos anticuerpos pueden incluir dominios CH y/o CL.

Un anticuerpo puede ser un único dominio variable o anticuerpo VHH. Los anticuerpos que se encuentran de forma natural en los camélidos (por ejemplo, camellos y llamas) y en tiburones que contienen una cadena pesada pero no una cadena ligera. De esta forma, el reconocimiento del antígeno se determina mediante un único dominio variable, a diferencia de un anticuerpo de mamífero natural. El dominio constante de dichos anticuerpos se puede omitir a la vez que se retiene la actividad de unión a antígeno. Una forma de expresar anticuerpos de dominio variable único, al menos para la selección inicial, es en el contexto de una biblioteca de expresión en fagos u otra biblioteca combinatoria.

Un anticuerpo puede ser un "anticuerpo de dominio" (dAb). Dichos dAbs están basados en los dominios variables de una cadena tanto pesada como ligera de un anticuerpo humano y tiene un peso molecular de aproximadamente 13 kDa (menos de una décima el tamaño de un anticuerpo completo). Al emparejar las cadenas ligera y pesada de dAbs que reconocen diferentes dianas, se pueden preparar anticuerpos con especificidad doble. Los dAbs se eliminan del cuerpo rápidamente y por tanto se benefician de un sistema de liberación sostenida, pero adicionalmente se pueden mantener en circulación mediante fusión a un segundo dAb que se une a una proteína de la sangre (por ejemplo, a albúmina sérica), por conjugación a polímeros (por ejemplo, a un polietilenglicol), o mediante otras técnicas.

El anticuerpo puede tener una estructura principal que está basada en el dominio de fibronectina de tipo III (por ejemplo, una adnectina o trinectina. La estructura principal de tipo fibronectina no es una inmunoglobulina, aunque el pliegue global está estrechamente relacionado con el del menor fragmento de anticuerpo funcional. Debido a esta estructura, el anticuerpo no de inmunoglobulina imita las propiedades de unión al antígeno que tienen una naturaleza y afinidad similares a las de los anticuerpos naturales. El dominio FnIII tiene 7 u 8 cadenas beta que están distribuidas entre dos beta láminas, que ellas mismas se repliegan entre sí para formar el núcleo de la proteína, y que además

contienen bucles (análogos a las CDR de anticuerpos) que conectan las cadenas beta entre sí y están expuestas a disolvente. Existen al menos tres de estos bucles en cada borde del sándwich de la beta lámina, donde el borde es el límite de la proteína perpendicular a la dirección de las cadenas beta. Los bucles FnIII se pueden sustituir por CDR de inmunoglobulinas usando técnicas de clonación convencionales, y se pueden usar en estrategias de aleatorización de bucles y de intercambio *in vitro* que es similar al proceso de maduración por afinidad de los anticuerpos *in vivo*. La cadena principal de FnIII se puede basar sobre el décimo módulo de la fibronectina de tipo III (es decir, ¹⁰Fn3).

Así, el término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, abarca una gama de proteínas que tienen diversas características estructurales, pero que incluyen habitualmente al menos un dominio de inmunoglobulina, teniendo un pliegue de proteína toda β con 2 capas intercaladas de β hebras antiparalelas dispuestas en dos β láminas.

Los anticuerpos pueden incluir un único sitio de unión a antígeno (por ejemplo, como fragmento Fab o un scFv) o múltiples sitios de unión a antígeno (por ejemplo, como en un fragmento F(ab')₂, o un diacuerpo o un anticuerpo natural). Cuando un anticuerpo tiene más de un sitio de unión a antígeno, entonces, ventajosamente puede dar como resultado la reticulación de los antígenos.

Cuando un anticuerpo tiene más de un sitio de unión a antígeno, el anticuerpo puede ser monoespecífico (es decir, todos los sitios de unión a antígeno reconocen el mismo antígeno) o puede ser multiespecífico (es decir, los sitios de unión a antígeno reconocen más de un antígeno).

Un anticuerpo puede incluir una sustancia no proteínica (por ejemplo, mediante la conjugación covalente. Por ejemplo, un anticuerpo puede incluir un radioisótopo (por ejemplo, los productos ZEVALIN™ y BEXXAR™ incluyen los isótopos ⁹⁰Y e ¹³¹I, respectivamente. Como ejemplo adicional, un anticuerpo puede incluir una molécula citotóxica, por ejemplo, MYLOTARG™ se une a la N-acetil- γ caliqueamicina, una toxina bacteriana. Como ejemplo adicional, un anticuerpo puede incluir un polímero covalentemente unido, por ejemplo, se ha notificado que la unión de polioles polioxi-etilenados o de polietilenglicol (PEG) para aumentar la semivida en circulación de los anticuerpos.

En algunos aspectos de la divulgación, un anticuerpo puede incluir uno o más dominios constantes (por ejemplo, que incluye dominios CH o CL). Como se ha mencionado anteriormente, los dominios constantes pueden formar cadena ligera κ o λ o una cadena pesada α , δ , ϵ , γ o μ . Cuando un anticuerpo incluye un dominio constante, puede ser un dominio constante natural o un dominio constante modificado. Una cadena pesada puede incluir tanto tres (como en las clases α , γ , δ) o cuatro (como en las clases μ , ϵ) dominios constantes. Los dominios constantes no están implicados directamente en la interacción de unión entre un anticuerpo y un antígeno, pero pueden proporcionar varias funciones efectoras, incluidas, aunque no de forma limitativa: la participación del anticuerpo en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC); unión de C1q; citotoxicidad dependiente del complemento; unión al receptor Fc; fagocitosis; y regulación por defecto de los receptores de la superficie celular.

Los dominios constantes pueden formar una "región Fc", que es la región del extremo C de una cadena pesada del anticuerpo natural. Cuando un anticuerpo incluye una región Fc, puede ser un región Fc natural o una región Fc modificada. Una región Fc es importante para algunas funciones de anticuerpos, por ejemplo, la actividad de HERCEPTIN™ es dependiente de Fc. Aunque los límites de la región Fc de un anticuerpo natural pueden variar, la región Fc de la cadena pesada de IgG se define usualmente para extenderse desde el resto de aminoácido en la posición Cys226 o Pro230 hasta el extremo C de la cadena pesada. La región Fc es capaz, de forma típica, de unirse a uno o más de los receptores Fc, tales como Fc γ RI (CD64), a Fc γ RII (por ejemplo Fc γ RIIA, Fc γ RIIB1, Fc γ RIIB2, Fc γ RIIC), un Fc γ RIII (por ejemplo, Fc γ RIIIA, Fc γ RIIIB), un FcRn, Fc α R (CD89), Fc δ R, Fc μ R, un Fc ϵ RI (por ejemplo, Fc ϵ RI α β γ 2 o Fc ϵ RI α γ 2), Fc ϵ RII (por ejemplo, Fc ϵ RIIA o Fc ϵ RIIB), etc. La región Fc también puede ser capaz de unirse, o de forma alternativa, a una proteína del complemento, tal como C1q. Las modificaciones en la región Fc de un anticuerpo se pueden usar para cambiar una o varias de sus funciones efectoras, por ejemplo, para aumentar o disminuir la afinidad de unión a antígeno.

Los anticuerpos típicamente estarán glicosilados. Los glicanos con N-unión unidos al dominio CH2 de una cadena pesada, por ejemplo, pueden alterar la unión a C1q y FcR, donde los anticuerpos aglicosilados tienen menor afinidad por estos receptores. La estructura del glicano también puede alterar la actividad, por ejemplo, diferencias en la muerte celular mediada por el complemento que se puede considerar dependiente del número de unidades de galactosa (0, 1 o 2) en el extremo de una cadena bilobulada del glicano. Los glicanos de un anticuerpo preferentemente no producen una respuesta inmunogénica en seres humanos tras la administración.

Los anticuerpos se pueden preparar en una forma exenta de productos con los que estarían asociados de forma natural. Los componentes contaminantes del entorno natural de un anticuerpo incluyen materiales tales como enzimas, hormonas, u otras proteínas de las células hospedadoras.

Los anticuerpos útiles tienen constantes de afinidad nanomolar o picomolar por sus antígenos diana, por ejemplo 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M, 10^{-13} M o más rigurosas). Dichas afinidades se pueden determinar usando técnicas analíticas convencionales, por ejemplo, usando técnicas de resonancia del plasmón superficial tales como se implementan en la instrumentación BIAcore™ y que se aplican de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

El anticuerpo monoclonal utilizado en la invención puede ser un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico o (por ejemplo, con fines veterinarios) un anticuerpo no humano.

En algunos aspectos de la divulgación, los anticuerpos son mAb humanos. Estos se pueden preparar por varios medios. Por ejemplo, los linfocitos B humanos que producen un antígeno de interés se pueden inmortalizar, por ejemplo, por infección con el virus de Epstein-Barr (VEB), opcionalmente en presencia de un activador de linfocitos B policlonales. Los anticuerpos monoclonales humanos también se pueden producir en hospedadores no humanos sustituyendo el sistema inmunitario propio del hospedador por un sistema inmunitario humano funcional, por ejemplo, en ratones Scid o ratones Trimera. Los ratones transgénicos y trans cromosómicos se han utilizado satisfactoriamente para generar anticuerpos monoclonales humanos, incluido el "ratón humab" de Medarex y el "xenoratón" de Abgenix, que se denominan en conjunto en el presente documento "ratones Ig humanos". La expresión en fagos también se ha utilizado satisfactoriamente con este fin. A diferencia de los anticuerpos no humanos, los anticuerpos humanos no desencadenarán una respuesta inmunitaria dirigida contra sus dominios constantes cuando se administran a seres humanos. Asimismo, los dominios variables de estos anticuerpos humanos son totalmente humanos (especialmente, las regiones marco de los dominios variables son totalmente humanos, además de las regiones determinantes de la complementariedad [CDRs]) y por tanto no desencadenarán una respuesta inmunitaria dirigida contra las regiones marco del dominio variable cuando se administran a seres humanos (salvo, potencialmente, para cualquier respuesta antidiotípica). Los anticuerpos humanos no incluyen ninguna secuencia que no tenga origen humano.

En algunos aspectos de la divulgación, los anticuerpos son mAb humanizados, mAb con CDR injertadas o mAb quiméricos. Estos se pueden preparar por varios medios. Por ejemplo, se pueden preparar basándose en la secuencia de un anticuerpo monoclonal no humano (por ejemplo, murino). El ADN que codifica las cadenas ligera y pesada de la inmunoglobulina no humana se puede obtener y genomanipular para contener secuencias de inmunoglobulina no murinas (por ejemplo, humanas) usando técnicas convencionales de biología molecular. Por ejemplo, para crear un anticuerpo quimérico, las regiones variables de murino se pueden unir a las regiones constantes humanas usando procedimientos conocidos en la técnica. Para crear un anticuerpo con CDR injertadas, las regiones CDR murinas se pueden insertar en un marco humano. Para crear un anticuerpo humanizado, uno o más restos del marco variables no de CDR también se alteran. Las CDR H1, H2 y H3 se pueden transferir conjuntamente a un dominio VH aceptor, pero también se pueden transferir adecuadamente a uno o dos de estos. De forma similar, una, dos o las tres CDR de L1, L2 y L3 se pueden transferir a un dominio VL aceptor. Los anticuerpos preferidos tendrán 1, 2, 3, 4, 5 o las 6 CDR del donante. Cuando se transfiere solamente una CDR, típicamente no será la CDR de L2, que es habitualmente la más corta de las seis. Típicamente, las CDR del donante procederán todas del mismo anticuerpo humano, aunque es también posible mezclarlas, por ejemplo, para transferir las CDR de la cadena ligera desde un primer anticuerpo y las CDR de la cadena pesada desde un segundo anticuerpo.

En algunos aspectos adicionales de la divulgación, los anticuerpos son mAb no humanos. Estos se pueden preparar por varios medios, por ejemplo, la técnica original de Kohler y Milstein para preparar mAb murinos.

Procedimientos para estimular los anticuerpos de la invención

La invención también proporciona un procedimiento para estimular anticuerpos que utiliza: complejos de proteínas de membrana de HCMV aislados de la invención o complejos de proteínas de membrana de HCMV purificados descritos en la divulgación. Estos anticuerpos pueden ser humanos o estar humanizados. Preferentemente, estos anticuerpos son específicos de los complejos de proteínas de membrana de HCMV aislados de la invención, y no se unen a las gH, gL, gO, pUL128, pUL130 o pUL131A aisladas. Dichos anticuerpos se pueden usar en ensayos diagnósticos y se pueden marcar directa o indirectamente. En la técnica se conoce una amplia gama de marcadores de anticuerpos. En otros aspectos de la divulgación, los anticuerpos se pueden usar en terapia, por ejemplo, para el tratamiento de una infección por HCMV y pueden estar en la forma de anticuerpos neutralizantes, que pueden inhibir o neutralizar la actividad biológica del antígeno.

Definiciones

"Recombinante" como se usa en el presente documento describe un polinucleótido que significa un polinucleótido de origen genómico, de ADNc, semisintético o sintético, en virtud de su origen o manipulación: (1) no está asociado con todo o una parte del polinucleótido con el que se asocia en la naturaleza; y/o (2) está unido a un polinucleótido diferente que el del que se une en la naturaleza. El término "recombinante" como se usa con respecto a una proteína o polipéptido significa un polipéptido producido mediante la expresión de un polinucleótido recombinante.

La expresión "que comprende" abarca "que incluye", así como "que consiste", por ejemplo, una composición "que comprende" X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional, por ejemplo, X + Y.

El término "sustancialmente" no excluye "completamente", por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre" de Y puede estar completamente libre de Y. Cuando sea necesario, la palabra "sustancialmente" puede omitirse de la definición de la invención.

El término "aproximadamente", en relación con un valor numérico x, es opcional y significa, por ejemplo, $x \pm 10\%$.

A menos que se indique específicamente, un procedimiento que comprende una etapa de mezclado de dos o más componentes no requiere ningún orden de mezcla específico. Por tanto, los componentes pueden mezclarse en cualquier orden. Cuando existen tres componentes entonces se pueden combinar dos componentes entre sí, y a continuación la combinación puede combinarse con el tercer componente, etc.

En los casos donde se usan materiales animales (y en particular bovinos) en el cultivo de células, deben obtenerse de fuentes sin encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) y, en particular, sin encefalopatía espongiforme bovina (EEB). En general, se requiere cultivar las células en ausencia total de materiales derivados de animales.

5 Cuando un compuesto se administra al organismo como parte de una composición, entonces dicho compuestos puede sustituirse alternativamente por un profármaco adecuado.

10 La identidad de secuencia entre secuencias polipeptídicas se determina preferentemente mediante un algoritmo de alineación por pares que utiliza el algoritmo de alineación global de Needleman-Wunsch (Needleman y Wunsch, 1970), que usa parámetros predeterminados (por ejemplo, penalización de apertura de hueco = 10,0 y penalización de extensión de hueco = 0,5, usando la matriz de puntuación EBLOSUM62). Este algoritmo se implementa convenientemente en la herramienta *needle* del paquete EMBOSS (Rice, Longden y Bleasby 2000). Se debe calcular la identidad de secuencias sobre la longitud completa de la secuencia del polipéptido de la invención.

Aspectos particulares de la divulgación

Los aspectos particulares de la divulgación incluyen:

15 1. Un procedimiento para producir un complejo de proteínas de membrana de HCMV aislado que comprende gH, gL y al menos una glicoproteína de HCMV adicional, en el que dicho procedimiento comprende la expresión recombinante de dicha gH, gL y al menos una glicoproteína más de HCMV.

2. El procedimiento del aspecto 1, en el que dicho procedimiento comprende la purificación del complejo de proteínas de membrana de HCMV.

20 3. Un procedimiento para expresar un complejo de proteínas de membrana de HCMV que comprende gH, gL y al menos una glicoproteína más de HCMV mediante:

- introducir una o más moléculas de ácido nucleico recombinante que codifican gH, gL y al menos una glicoproteína más de HCMV en un sistema de expresión;

- que expresa dichos uno o más ácidos nucleicos en dicho sistema de expresión; y

- purificar dicho complejo de proteínas de membrana.

25 4. El procedimiento del aspecto 3, que comprende la etapa de transfectar las células con una primera construcción de ácido nucleico que codifica un fragmento de gH que carece del dominio transmembrana, una segunda construcción de ácido nucleico que codifica la proteína gL; y una tercera construcción de ácido nucleico que codifica al menos una glicoproteína más de HCMV.

30 5. El procedimiento del aspecto 3 o del aspecto 4, en el que dicho complejo de proteínas de membrana de HCMV se expresa en una célula de mamífero.

6. Un procedimiento para producir un complejo de proteínas de membrana de HCMV purificado que comprende gH, gL y al menos una glicoproteína más de HCMV, en el que dicho procedimiento comprende expresar dicho complejo de proteínas de membrana de HCMV de acuerdo con el procedimiento del aspecto 3 y purificar el complejo de proteínas de membrana de HCMV aislado.

35 7. El procedimiento de cualquier aspecto anterior, en el que el complejo de proteínas de membrana de HCMV consiste de gH, gL y gO.

8. El procedimiento de cualquier aspecto anterior, en el que el complejo de proteínas de membrana de HCMV consiste de gH, gL, pUL128, pUL130 y pUL131A.

40 El procedimiento de cualquier aspecto anterior, en el que dicho gH comprende o consiste de una cualquiera de las secuencias citadas en las SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 6, 29 o 30; y/o dicha gL comprende o consiste de una cualquiera de las secuencias citadas en las SEQ ID NOs: 7, 8, 9 o 31.

9. El procedimiento del aspecto 7, en el que dicha gO comprende o consiste de una cualquiera de las secuencias citadas en las SEQ ID NOs: 10, 11, 12 o 32.

10. El procedimiento del aspecto 8 o del aspecto 9, en el que dicha:

45 - pUL128 comprende o consiste de una cualquiera de las secuencias citadas en las SEQ ID NOs: 13, 14, 15 o 33;

- pUL130 comprende o consiste de una cualquiera de las secuencias citadas en las SEQ ID NOs: 16, 17 o 34; y/o

- pUL131A comprende o consiste de una cualquiera de las secuencias citadas en las SEQ ID NOs: 18, 19, 20 o

35.

11. El procedimiento de cualquier aspecto anterior, en el que dicha:

- gH comprende o consiste de secuencias que son al menos un 70 % idénticas a una cualquiera de las secuencias citadas en las SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 6, 29 o 30; y/o

5 - gL comprende o consiste de secuencias que son al menos un 70 % idénticas a una cualquiera de las secuencias citadas en las SEQ ID NOs: las SEQ ID NOS: 7, 8, 9 o 31.

12. El procedimiento del aspecto 11, en el que dicha gO comprende o consiste de secuencias que son al menos un 70 % idénticas a una cualquiera de las secuencias citadas en las SEQ ID NOs: las SEQ ID NOS: 10, 11, 12 o 32.

10 13. El procedimiento del aspecto 12, en el que dicha:

- pUL128 comprende o consiste de secuencias que son al menos un 70 % idénticas a una cualquiera de las secuencias citadas en las SEQ ID NOs: 13, 14, 15 o 33;

- pUL130 comprende o consiste de secuencias que son al menos un 70 % idénticas a una cualquiera de las secuencias citadas en las SEQ ID NOs: 16, 17 o 34; y/o

15 - pUL131A comprende o consiste de secuencias que son al menos un 70 % idénticas a una cualquiera de las secuencias citadas en las SEQ ID NOs: 18, 19, 20 o 35.

14. Un procedimiento para purificar un complejo de proteínas de membrana de HCMV tal como se define en uno cualquiera de los aspectos anteriores, en el que dicha purificación comprende una o más etapas cromatográficas.

20 15. El procedimiento del aspecto 14, en el que dichas etapas cromatográficas comprenden cromatografía de afinidad, preferentemente cromatografía de afinidad de Ni²⁺ y/o cromatografía de exclusión por tamaño.

16. El procedimiento de cualquier aspecto anterior, en el que el complejo de proteínas de membrana de HCMV tiene una pureza >85 %, > 86 %, > 87 %, > 88 %, > 89 %, > 90 %, > 91 %, > 92 %, > 93 %, >94 % o >95 % en masa.

25 17. El procedimiento de cualquier aspecto anterior, en el que una o más de gH, gL, gO, pUL128, pUL130 y pUL131A de dicho complejo de proteínas de membrana de HCMV:

- tiene un modelo de glicosilación de mamíferos; y/o

- no contienen un modelo de glicosilación de células de insectos.

18. Un complejo de proteínas de membrana de HCMV purificado que comprende gH, gL y al menos una glicoproteína más de HCMV.

30 19. Un complejo de proteínas de membrana de HCMV que comprende gH, gL y al menos una glicoproteína más de HCMV, en el que dicho complejo se produce mediante el procedimiento de cualquier aspecto anterior.

20. Una composición que comprende el complejo de proteínas de membrana de HCMV aislado del aspecto 18 o el aspecto 19.

21. La composición del aspecto 20, en la que dicha composición no contiene poliacrilamida.

35 22. La composición del aspecto 20 o del aspecto 21, en la que dicha composición no contiene tegumento de HCMV ni proteínas de la cápsida.

23. La composición de uno cualquiera de los aspectos 20-22, en la que la composición es un líquido.

24. La composición de uno cualquiera de los aspectos 20-23, en la que dicha composición es una composición inmunógena.

40 25. La composición inmunogénica del aspecto 24, que comprende gB.

26. La composición inmunogénica del aspecto 25, en el que dicha gB comprende o consiste de una cualquiera de las secuencias citadas en las SEQ ID NOs: 21, 22, 23 o 36.

27. La composición inmunogénica del aspecto 26, en el que dicha gB comprende o consiste de una secuencia que es al menos un 70 % idéntica a una cualquiera de las secuencias citadas en las SEQ ID NOs: 21, 22, 23 o 36.

45 28. La composición inmunógena de uno cualquiera de los aspectos 25-27, en la que dicha gB:

- tiene un modelo de glicosilación de mamíferos; y/o
 - no contiene un modelo de glicosilación de células de insectos.
29. La composición inmunógena de uno cualquiera de los aspectos 24-28, en la que dicha composición es una vacuna.
- 5 30. La composición inmunógena de uno cualquiera de los aspectos 24-29, que comprende un adyuvante.
31. La composición inmunogénica del aspecto 30, en la que dicho adyuvante es una emulsión de aceite en agua o una sal de aluminio.
32. Una composición inmunógena que comprende:
- una molécula de ARN autorreplicante que codifica un complejo de proteínas de membrana de HCMV; y
- 10 - el complejo de proteínas de membrana de HCMV del aspecto 18 o el aspecto 19.
33. Un kit que comprende:
- una composición de cebado que comprende una molécula de ARN autorreplicante que codifica un complejo de proteínas de membrana de HCMV; y
- 15 - una composición de refuerzo que comprende el complejo de proteínas de membrana de HCMV del aspecto 18 o el aspecto 19.
34. Una molécula de ácido nucleico recombinante que codifica gL, gH que carece de un dominio transmembrana, y al menos una glicoproteína más de HCMV, en la que dicho ácido nucleico recombinante:
- (a) no es una molécula de ARN autorreplicante;
 - (b) no es un replicón de alfavirus;
- 20 (c) no codifica ninguna proteína no estructural del alfavirus, tal como NSP1, NSP2, NSP3 y NSP4;
- (d) no contiene: un Sitio interno de entrada al ribosoma (IRES), tal como EMCV o EV71; y/o
 - (e) no contiene un sitio vírico 2A, tal como FMDV.
35. La molécula de ácido nucleico recombinante del aspecto 34, en la que dicha molécula de ácido nucleico recombinante incluye:
- 25 - gL, gH que carece de un dominio transmembrana, pUL128, pUL130 y pUL131A; o
- gL, gH que carece de un dominio transmembrana y gO.
36. Una pluralidad de ácidos nucleicos recombinantes, en la que dicha pluralidad de ácidos nucleicos recombinantes codifican gL, gH que carece de un dominio transmembrana, y al menos una glicoproteína más de HCMV, en la que una o más o toda de dicha pluralidad de ácidos nucleicos recombinantes:
- 30 (a) no es una molécula de ARN autorreplicante;
- (b) no es un replicón de alfavirus;
 - (c) no codifica ninguna proteína no estructural del alfavirus, tal como NSP1, NSP2, NSP3 y NSP4;
 - (d) no contiene: un Sitio interno de entrada al ribosoma (IRES), tal como EMCV o EV71; y/o
 - (e) no contiene un sitio vírico 2A, tal como FMDV.
- 35 37. La pluralidad de ácidos nucleicos recombinantes del aspecto 36 que comprende:
- una primera construcción que codifica gH que carece de un dominio transmembrana y gL; y
 - una segunda construcción que codifica una glicoproteína más de HCMV.
38. La pluralidad de ácidos nucleicos recombinantes del aspecto 37, en la que dicha segunda construcción codifica:
- 40 - pUL128, pUL130 y pUL131A; o
- gO.

39. La pluralidad de ácidos nucleicos recombinantes del aspecto 36 que comprende:
- una primera molécula de ácido nucleico recombinante que codifica gL;
 - una segunda molécula de ácido nucleico recombinante que codifica un fragmento de gH que carece de un dominio transmembrana; y
- 5 - una o más terceras moléculas de ácido nucleico recombinante que codifican una o más proteínas de HCMV adicionales.
40. La molécula de ácido nucleico recombinante del aspecto 34 o del aspecto 35, o la pluralidad de moléculas de ácido nucleico recombinante de uno cualquiera de los aspectos 36-39, en la que:
- 10 (a) dicha molécula de ácido nucleico que codifica gH tiene 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia citada en la SEQ ID NO: 24;
- (b) dicha molécula de ácido nucleico que codifica gL tiene 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia citada en la SEQ ID NO: 25;
- 15 (c) dicha molécula de ácido nucleico que codifica pUL128 tiene 74 %, 76 %, 78 %, 80 %, 82 %, 84 %, 86 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia citada en la SEQ ID NO: 26;
- (d) dicha molécula de ácido nucleico que codifica pUL130 tiene 74 %, 76 %, 78 %, 80 %, 82 %, 84 %, 86 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia citada en la SEQ ID NO: 27; y/o
- 20 (e) dicha molécula de ácido nucleico que codifica pUL131A tiene 74 %, 76 %, 78 %, 80 %, 82 %, 84 %, 86 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia enumerada en la SEQ ID NO: 28.
41. Una célula que expresa el ácido nucleico recombinante o la pluralidad de ácidos nucleicos recombinantes de uno cualquiera de los aspectos 34-40, en la que dicha célula no comprende el genoma completo de HCMV.
- 25 42. La célula del aspecto 41, en la que dicha célula está transformada de manera estable con dicho ácido nucleico recombinante o pluralidad de ácidos nucleicos recombinantes.
43. La célula del aspecto 41 o del aspecto 42, en la que dicha célula es una célula de mamífero.
44. Una célula que comprende gH, gL y al menos una glicoproteína de HCMV adicional, en la que dicha célula no:
- (a) contiene el genoma de HCMV;
 - (b) produce viriones de HCMV;
- 30 (c) contiene moléculas de ARN autorreplicantes que codifican dicho gH, gL y al menos una glicoproteína de HCMV adicional; y/o
- (d) contiene replicones de alfavirus.
45. Un procedimiento para producir un complejo de proteínas de membrana de HCMV aislado o purificado que comprende gH, gL y al menos una glicoproteína de HCMV adicional, en el que dicho procedimiento implica el crecimiento de células de uno cualquiera de los aspectos 41-44 en medios de cultivo.
- 35 46. El procedimiento del aspecto 45, en el que dicho complejo de proteínas de membrana de HCMV se secreta en dicho medio de cultivo.
47. El procedimiento del aspecto 46, en el que dicho complejo de proteínas de membrana de HCMV se acumula hasta una concentración de >0,8 mg, >0,85 mg, >0,88 mg, >0,9 mg, >0,95 mg, >1 mg, >1,5 mg, >2 mg, >2,5 mg, >3 mg, >3,5 mg, >4 mg, >4,5 mg, >5 mg de complejo por litro de medio de cultivo.
- 40 48. El procedimiento de uno cualquiera de los aspectos 45-47, en el que dicho procedimiento comprende purificar dicho complejo de proteínas de membrana de HCMV de dicho medio de cultivo.
49. Un procedimiento para sensibilizar anticuerpos usando el complejo de proteínas de membrana de HCMV del aspecto 18 o el aspecto 19.
- 45 50. El procedimiento del aspecto 49, en el que dichos anticuerpos son humanos o humanizados.
51. El procedimiento del aspecto 49 o 50, en el que dichos anticuerpos son anticuerpos neutralizantes.

52. Un anticuerpo producido por el procedimiento de uno cualquiera de los aspectos 49-51.
53. Un anticuerpo producido por el procedimiento de uno cualquiera de los aspectos 49-52, en el que dicho anticuerpo se une con los complejos de proteínas de membrana de HCMV aislados de cualquier aspecto anterior, pero no gH, gL, gO, pUL128, pUL130 o pUL131A aisladas.
54. El anticuerpo del aspecto 52 o del aspecto 53, en el que dicho anticuerpo es para su uso en diagnóstico clínico.
55. El anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 52-54, en el que dicho anticuerpo está marcado directa o indirectamente.
56. El anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 52-53, en el que dicho anticuerpo es para su uso en terapia.
58. Un régimen de cebado con ARN y refuerzo con proteína que comprende:
- realizar una o más inmunizaciones de cebado con ARN que codifica uno o más de los componentes de proteína de un complejo de proteínas de membrana de HCMV, en el que dicho complejo de proteínas de membrana de HCMV comprende gH, gL y al menos una glicoproteína de HCMV adicional;
 - realizar una o más inmunizaciones de refuerzo después con un complejo de proteínas de membrana de HCMV purificado, en el que dicho complejo de proteínas de membrana de HCMV purificado comprende gH, gL y al menos una glicoproteína de HCMV adicional.

Breve descripción de los dibujos

La **Fig. 1** muestra el mapa del plásmido de la construcción de 7591 pb utilizada para la expresión de gH soluble marcada con His en células de mamífero. La secuencia de nucleótidos de esta construcción se proporciona como la SEQ ID NO: 23. La construcción comprende un promotor de CMV, un gen que codifica la SEQ ID NO: 4 (la proteína gH soluble, que consiste en los restos de aminoácidos 1-715 de la proteína gH de longitud completa) fusionada con una etiqueta de myc-polihistidina, secuencia de señalización de la terminación de poliadenilación (bgh-PolyA) de la hormona del crecimiento de bovino (BGH), origen de replicación de fago F1, origen de replicación SV40, gen de resistencia a neomicina, promotor subgenómico pUC y un gen de resistencia a la ampicilina.

La **Fig. 2** muestra el mapa del plásmido de la construcción de 5156 pb utilizada para la expresión de gL en células de mamífero. La secuencia de nucleótidos de esta construcción se proporciona como la SEQ ID NO: 24. La construcción comprende un promotor/potenciador de CMV que contiene el intrón A, un gen que codifica la SEQ ID NO: 7 (gL), secuencia de señalización de la terminación de poliadenilación (bgh-PolyA) de la hormona del crecimiento de bovino (BGH), un gen de resistencia a la kanamicina y el origen de replicación ColE1.

La **Fig. 3** muestra el mapa del plásmido de la construcción de 4835 pb utilizada para la expresión de UL128 en células de mamífero. La secuencia de nucleótidos de esta construcción se proporciona como la SEQ ID NO: 25. La construcción comprende un promotor/potenciador de CMV que contiene el intrón A, el gen de UL128, secuencia de señalización de la terminación de poliadenilación (bgh-PolyA) de la hormona del crecimiento de bovino (BGH), un gen de resistencia a la kanamicina y el origen de replicación ColE1.

La **Fig. 4** muestra el mapa del plásmido de la construcción de 4964 pb utilizada para la expresión de UL130 en células de mamífero. La secuencia de nucleótidos de esta construcción se proporciona como la SEQ ID NO: 26. La construcción comprende un promotor/potenciador de CMV que contiene el intrón A, el gen de UL130, secuencia de señalización de la terminación de poliadenilación (bgh-PolyA) de la hormona del crecimiento de bovino (BGH), un gen de resistencia a la kanamicina y el origen de replicación ColE1.

La **Fig. 5** muestra el mapa del plásmido de la construcción de 4709 pb utilizada para la expresión de UL131A en células de mamífero. La secuencia de nucleótidos de esta construcción se proporciona como la SEQ ID NO: 27. La construcción comprende un promotor/potenciador de CMV que contiene el intrón A, el gen de UL131A, secuencia de señalización de la terminación de poliadenilación (bgh-PolyA) de la hormona del crecimiento de bovino (BGH), un gen de resistencia a la kanamicina y el origen de replicación ColE1.

En la **FIG. 6**, las hileras A-C corresponden a un SDS-PAGE teñido con plata, mientras que las hileras E-K corresponden a análisis por transferencia Western. En las hileras E-G, verde = Anti-APPTag (gH) y rojo = Anti-gL, mientras que en las hileras H-K, rojo = anti-6His (gO). La escalera se muestra en las hileras A, E y H. Las hileras B, F e I corresponden a muestras que se han calentado poco tiempo a casi ebullición en presencia de ditiotreitól (DTT), mientras que las hileras C, G y K corresponden a muestras que no se han sometido al calor o DTT.

La **Fig. 7** muestra un cromatograma de exclusión molecular. Las cinco proteínas se eluyeron como un solo pico, demostrando de esta forma la presencia de un complejo pentamérico intacto.

La **Fig. 8** muestra el análisis por SDS-PAGE y transferencia Western.

La **Fig. 9** muestra una comparación entre los títulos neutralizantes estimulados mediante gH/gL bien solos o

formulados con MF59 versus los estimulados por el complejo pentamérico, tanto solo como formulado con MF59. El complejo pentamérico purificado formulado con MF59 suscitó mayores títulos neutralizantes que la proteína no formulada.

5 La **Fig. 10** muestra los títulos neutralizantes estimulados por el complejo pentamérico en solitario (A) y el complejo pentamérico formulado con MF59 (B), oxihidróxido de aluminio (C) e hidróxido de aluminio en el que se ha adsorbido el agonista de TLR7 (D).

10 La **Fig. 11** es una gráfica que muestra el ARN autoamplificante y la subunidad, solos o en combinación, que suscitan mayores títulos neutralizantes. En particular, se muestran los títulos neutralizantes estimulados por: el ARN autoamplificante (ARN autorreplicante, encapsulado en los LNP) que codifica el complejo pentamérico del HCMV, subunidad pentamérica adyuvantada con MF59; diferentes secuencias de ARN autoamplificante seguidas de la subunidad en MF59; o una combinación de ARN autoamplificante y subunidad. El ARN autoamplificante y la subunidad fueron 1 µg, la dosis mixta fue 1 + 1 µg. Ensayo de neutralización: infección por VR1814 de células ARPE-19 en presencia del complemento.

15 La **Fig. 12** son gráficos que muestran las respuestas de los linfocitos T CD4+ (en términos de % neto de linfocitos T CD4+, y el % de Th0, Th1 y Th2 CD4) a las vacunaciones que usan gH/gL purificado y unidades pentaméricas en (A) 3wp3 (día 64) y (B) 4wp3 (día 71).

La **Fig. 13** son gráficos que muestran las respuestas de los linfocitos T CD4+ ((en términos de % neto de linfocitos T CD4+) a las vacunaciones que usan el complejo pentamérico purificado en (A) 3wp3 (día 64) y (B) 4wp3 (día 71).

20 La **Fig. 14** son gráficos que muestran las respuestas de los linfocitos T CD8+ ((en términos de % neto de linfocitos T CD8+) a las vacunaciones que usan el complejo pentamérico purificado en (A) 3wp3 (día 64) y (B) 4wp3 (día 71).

La **Fig. 15** son gráficos que muestran las respuestas de los linfocitos T CD8+ ((en términos de % neto de linfocitos T CD8+) a las vacunaciones que usan la combinación de péptido gH 2 en (A) 3wp3 (día 64) y (B) 4wp3 (día 71).

25 **Ejemplos**

Ejemplo 1 - Inmunogenicidad de replicones que expresan el complejo pentamérico (ejemplo antecedente)

En el documento WO 2012/051211, se formuló un vector replicón de alfavirus que expresa las cinco proteínas del complejo pentamérico (gH, gL, pUL128, pUL130 y d pUL131A) de una construcción individual. Los ARN expresados por dicho vector bien se empaquetaron en VRP se formularon para vacunación de ARN bien complejando los replicones con CNE o encapsulando los replicones en LNP. Las VRP y los ARN formulados se usaron para inmunizar ratones BALB/c en intervalos de tres semanas. Los sueros de los ratones inmunizados se usaron en ensayos de microneutralización para bloquear la infección de las células epiteliales con HCMV TB40 (en ausencia del complemento). La cepa TB40 del HCMV es similar a las cepas clínicas e infecta células endoteliales y epiteliales, las células diana naturales del HCMV *in vivo* (17). Los datos de los ensayos de microneutralización demostraron que los replicones que expresaban el complejo pentamérico estimularon anticuerpos neutralizantes más potentes que los replicones que expresaban gH/gL. Los datos de microneutralización también pusieron de manifiesto que los anticuerpos estimulados por ARN que expresaba el complejo pentamérico eran capaces de neutralizar la infección por HCMV en células epiteliales (puesto que se dirigen al complejo pentamérico), pero no en los fibroblastos (en los que la infección no requiere el complejo pentamérico), demostrando así que el ARN que expresa el complejo pentamérico estimula anticuerpos que se dirigen específicamente al complejo pentamérico intacto en lugar de al dímero gH/gL. Este trabajo demuestra que se pueden estimular anticuerpos contra el complejo pentamérico, y que estos anticuerpos son capaces de neutralizar la infección por HCMV.

Ejemplo 2 - Construcciones para la expresión estable del complejo pentamérico en células de mamífero

45 Se prepararon cinco construcciones de ácidos nucleicos, para permitir la expresión y la purificación del complejo pentamérico en células de mamífero. Los intentos anteriores de purificar el complejo pentamérico con construcciones que incluían el gen que codificaba la proteína gH de longitud completa no tuvieron éxito. En un esfuerzo para superar este problema, los inventores produjeron construcciones que codificaban solamente el ectodominio de gH (gHecto) con una etiqueta myc-(His)6 en el extremo C (SEQ ID NO: 6) en lugar de la secuencia de longitud completa. Las siguientes cinco construcciones se utilizaron para producir el complejo pentamérico: una construcción que codifica la SEQ ID NO: 6 (Fig. 1 y SEQ ID NO: 23), una construcción que codifica gL de longitud completa (Fig. 2 y SEQ ID NO: 24), una construcción que codifica pUL128 de longitud completa (Fig. 3 y SEQ ID NO: 25), una construcción que codifica pUL130 de longitud completa (Fig. 4 y SEQ ID NO: 26) y una construcción que codifica pUL131A de longitud completa (Fig. 5 y SEQ ID NO: 27).

Ejemplo 3 - Protocolo para la transfección y la expresión de complejos de proteínas en células 293-6E

55 **Materiales:**

Células 293-6E de mamífero (medio de expresión Gibco FreeStyle 293; Opti-MEM y polietilenimina lineal (PEI), MW 25.000.

Preparación de las células

5 Las células 293-6E se mantuvieron en medio de expresión 293 exento de suero. Cuando las células se duplicaban cada 24 horas y tenían una viabilidad mayor del 90 %, las células se diluyeron hasta una densidad de 1×10^6 /1 ml de medio.

Transfección

10 El ADN correspondiente a cada construcción en Opti-MEM usando un volumen de Opti-MEM que es un 2,5 % del volumen del cultivo celular a transfectar. Las construcciones de ADN se combinaron en una relación adecuada de tal forma que el ADN total era igual a 1 μ g/1 ml de volumen de cultivo. Por ejemplo, para la expresión estable del complejo pentamérico usando 1 l de cultivo celular, 200 μ g de cada una de las SEQ ID NOs: 23-27 se añadieron a 25 ml de Opti-MEM.

15 La PEI se diluyó en Opti-MEM usando un volumen de Opti-MEM que es un 2,5 % volumen del cultivo celular a transfectar. La PEI diluida se incubó durante 5 min a temperatura ambiente con volteo ocasional para mezclar. Se usaron 3 μ g de PEI por 1 ml de cultivo (por ejemplo, para 1 l de cultivo celular, 3 mg de PEI se diluyeron en 25 ml de Opti-MEM).

20 La mezcla de ADN se añadió a la mezcla de PEI (de forma que se usaron 1 μ g de ADN total + 3 μ g de PEI por 1 ml de cultivo), se voltearon y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla DNA-PEI se añadió a las células agregando gradualmente la mezcla y volteando ocasionalmente las células e forma que la mezcla se añadió uniformemente al cultivo. Después, las células se devolvieron inmediatamente a las condiciones de crecimiento originales.

Expresión y cosecha

25 Tres días después de la transfección, el medio se recogió por centrifugación de las células a 2.000 rpm. A continuación, el medio se concentró a aproximadamente 10x y se diafiltró en tampón que contenía NaCl 300 mM, Tris 25 mM, pH 7,5. Finalmente, el medio dializado se congeló a -80 °C. Se añadió medio nuevo al cultivo y, tres días más tarde, el medio se recogió y se concentró/diafiltró como anteriormente.

Ejemplo 4 - Protocolo para la purificación de los complejos de HCMV

Materiales:

30 GE AKTExpress; cartuchos Qiagen Ni-NTA Superflow, 5 ml; bloque de polipropileno con 96 pocillos de 2 ml con fondo en V transparentes; Tampón A (= tampón de unión) (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 300 mM, imidazol 5 mM; Tampón B (= tampón de elución) (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 300 mM, imidazol 1 mM; tampón SEC (= para intercambio de tampón y cromatografía de exclusión molecular); 2 x 500 ml de solución de NaOH 0,5 M para limpieza del sistema; Invitrogen NuPAGE® Novex 4-12 % Bis-Tris Gel 1,0 mm, 12 pocillos; Tampón de muestra NuPAGE® LDS (4X) y agente reductor de muestra NuPAGE® (10X).

Procedimientos

Los tampones se prepararon con soluciones madre exentas de endotoxinas y agua filtrada Milli-Q.

El medio a purificar se descongeló en un baño de agua caliente. Entre tanto, AKTExpress se limpió con NaOH 0,5 M, para eliminar la posible contaminación de endotoxinas, así como proteínas/medio residual y, a continuación, se enjuagó con agua filtrada Milli-Q exenta de endotoxinas.

40 El cartucho de Ni-NTA superflow se conectó al sistema AKTExpress, y el agua y los tampones A y B se colocaron en su sitio. A continuación se inició el programa "Ni-NTA prep" para purgar el sistema con los tampones, lavar el etanol de la columna, y pasar tampón A por la columna para equilibrarla.

45 La fracción para los 96 pocillos se preparó introduciendo 3,5 μ l de solución de EDTA 500 mM en cada pocillo. La muestra de carga también se preparó inmediatamente antes de la carga. Tras la descongelación del medio, se añadió 1/500 volumen de la solución madre de imidazol 2,5 M, y se mezcló suavemente. La muestra de carga también se colocó en su sitio.

50 Después comenzó el programa de purificación. Este programa realizó las siguientes etapas: muestra cargada en la columna; eliminación por lavado de los compuestos no unidos con tampón A hasta que la línea base se asienta; eliminación por lavado de los compuestos no unidos específicamente con 15 volúmenes de columna con tampón B al 2,5 % (= imidazol 30 mM); elución del complejo de proteína HCMV con 10 volúmenes de columna de tampón B al 25 % B (= imidazol 254 mM); y finalmente, lavado de la columna con 5 volúmenes de columna de tampón B al 100 % B (= imidazol 1 M). La velocidad de carga de muestra fue 2,5 ml/min, mientras que las velocidades de lavado y elución

fueron de 5 ml/min. Se recogieron el flujo pistón en su conjunto y 1,75 ml de cada una de las fracciones del lavado y la elución.

5 Seis o siete fracciones del pico de elución con imidazol 250 mM se seleccionaron para su análisis mediante SDS-PAGE. Las cuatro o cinco fracciones que tenían la mayor cantidad de proteína según el gel SDS-PAGE se combinaron entre sí y se dializaron contra 2 l de tampón SEC durante 1 h a TA, dos veces. El dializado se recuperó y se midió la concentración por el procedimiento BCA. La presencia de todos los componentes del complejo en la combinación de proteína purificada se confirmó mediante transferencia Western.

10 Para aumentar la pureza de algunas muestras, se realizó la cromatografía de exclusión molecular (SEC). En una Superdex 200 10/300 GL (GE Healthcare, 17-5175-01) equilibrada con tampón SEC con más de dos volúmenes de columna. La combinación dializada se cargó en un volumen de columna y el tampón se pasó por la columna y se recogieron las fracciones de 1 ml. Se realizó el SDS-PAGE para determinar qué fracciones combinar y conservar.

Ejemplo 5 - Expresión, purificación y caracterización del complejo trimérico gH/gL/gO

15 Se produjeron las siguientes tres construcciones: ectodominio gH con etiqueta APP en el extremo C, gL de longitud completa y gO de longitud completa con una etiqueta (His)₆ tag en el extremo C. Estas tres construcciones se expresaron simultáneamente en células HEK 293 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Se llevó a cabo el procedimiento de purificación del Ejemplo 4, que implica cromatografía de afinidad con Ni²⁺.

20 Las muestras purificadas se sometieron después a SDS-PAGE, seguido de análisis por transferencia Western usando anticuerpos anti-APPtag (gH), anti-gL y anti-6His (gO). Estos tres anticuerpos se unieron a diferentes proteínas en condiciones reductoras (+calor, +DTT), pero todo unido a un único complejo en condiciones no reductoras (-calor, -DTT). Estos resultados demuestran la correcta purificación de gH/gL/gO como un complejo trimérico. Aproximadamente 0,5 mg/l de medio del complejo se purificaron de las células HEK 293. SEC aumentó la pureza del complejo gH/gL/gO.

Ejemplo 6 - Expresión y purificación del complejo pentamérico

25 Las células HEK293 se transfectaron con las cinco construcciones descritas en el Ejemplo 2 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, los medios se recogieron 3 y 6 días después la transfección, y la proteína expresada se purificó mediante cromatografía Ni-NTA de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4.

30 Un pico único en el cromatograma de exclusión molecular del complejo pentamérico purificado (Fig. 7) indicó que se había purificado correctamente un complejo monomérico intacto. Para evaluar si los cinco miembros del complejo pentamérico: gHecto-His, gL, pUL128, pUL130 y pUL131A estaban presentes dentro del complejo purificado, se realizaron los análisis por SDS-PAGE y transferencia Western.

Ejemplo 7 - Transferencia Western del complejo pentamérico de HCMV

Materiales:

35 Célula de trans electroforética BioRad Trans-Blot SD Semi-Dry; Membranas de nitrocelulosa de Invitrogen, poros de 0,2 µm; Tampón de transferencia NuPAGE® (20X); Metanol; Tampón de bloqueo Odyssey® Blocking Buffer; DPBS; 10x PBS; Anticuerpos primarios: de ratón dirigido contra la etiqueta His, de conejo dirigido contra gL 27-46, de ratón dirigido contra pUL128 4B10, de ratón dirigido contra UL130 3E3, y de conejo dirigido contra UL131A 90-136; anticuerpos secundarios: IRDye 800CW de cabra dirigido contra IgG de conejo (H + L), IRDye 680LT de cabra dirigido contra IgG de ratón (H + L).

Procedimientos

40 Se usaron tres conjuntos de anticuerpos, uno para la detección de gHecto-His/gL, uno para la detección de pUL128/pUL131A, y uno para la detección de pUL130.

45 9 µl de la proteína se mezclaron con 3 µl de mezcla de tampón de muestra LDS/agente reductor (9:1) y se ebulló a 100 °C durante 3 minutos. Las muestras hervidas se cargaron en los pocillos y se pasaron a 200 V durante 35 minutos. Después, la proteína se transfirió a membranas de nitrocelulosa de 0,2 µm usando la célula de transferencia electroforética Trans-Blot SD Semi-Dry a 20 V durante 35 minutos. La membrana se bloqueó con tampón de bloqueo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las membranas se incubaron con las soluciones del anticuerpo primario a TA durante 1 h. Las soluciones de anticuerpo primario consisten en: (A) dilución 1:10000 de anti-etiqueta His y dilución 1:5000 de anti-gL, (B) dilución 1:500 de anti-pUL128 y dilución 1:1000 de anti-UL131A, y (C) dilución 1:500 de anti-UL130, todo diluido en una mezcla 1:1 del tampón de bloqueo y DPBS. Las membranas se enjuagaron tres veces con PBS + Tween al 0,1 % a TA, y después se incubaron con las soluciones de anticuerpo secundario a TA durante 1 h. Para las membranas (A) y (B), se usó una dilución 1:25000 de cada uno de los anticuerpos dirigidos contra IgG de ratón y conejo en una mezcla 1:1 con el tampón de bloqueo y DPBS. Para la membrana (C), se usó la dilución 1:25000 de anticuerpos dirigidos contra IgG de ratón solamente. Las membranas se enjuagaron tres veces con PBS + Tween al 0,1 % a TA, y después se enjuagaron con DPBS una vez a TA. La membrana se exploró con el

sistema de obtención de imágenes infrarrojas Odyssey (Li-Cor 9201) y se analizaron usando el programa informático Odyssey versión 2.1.12.

5 Los cinco miembros del complejo pentamérico: gHecto-His, gL, pUL128, pUL130 y pUL131A estaban presentes dentro del complejo purificado, se identificaron mediante análisis por SDS-PAGE y transferencia Western (Fig. 8), confirmando de esta forma la purificación correcta del complejo pentamérico.

gHecto-His, gL y pUL128 migran conjuntamente en un gel SDS Bis-tris sin calor ni DTT, pero la asociación de pUL128 y gH/gL desapareció completamente en presencia de DTT (no se muestran los datos), lo que demuestra que pUL128 se asocia con gH/gL mediante un puente disulfuro. pUL130/pUL131A no migra conjuntamente con gH/gL/pUL128, lo que indica que se ha incorporado al complejo pentamérico con enlaces no covalentes.

10 La banda más dominante de los geles estaba cerca de la posición del complejo gH/gL en condiciones no reductoras no de ebullición, y se cree que corresponden al complejo pentamérico de HCMV. Se estimó que la pureza era del 90 %, en masa. Con la purificación con SEC, la pureza aumentó a casi el 100 %. Aproximadamente 0,6 mg de complejo pentamérico por litro de medio se pudo purificar mediante purificación con Ni-NTA.

15 ***Ejemplo 8 - El complejo pentamérico recombinante se une a anticuerpos neutralizantes dependientes de la conformación***

20 Un panel de anticuerpos neutralizantes humanos (HumAb) se aislaron de linfocitos B de memoria de individuos seropositivos. Se realizó un ELISA directo en el que la proteína del complejo pentamérico se inmovilizó sobre una placa y se agregaron los anticuerpos neutralizantes en una dilución en serie de 10 veces. Los resultados de este ELISA se muestran en la Tabla 1. El HumAb se unió a varias proteínas UL y a gH/gL/pUL128/pUL130, lo que confirmó la correcta conformación de las formas del complejo pentamérico. La unión de HumAb contra gH sugiere que estos epítopos están expuestos sobre el complejo recombinante.

Tabla 1

HuMab	10P3	5A2	4122	8J16	7113	15D8	8121	3G16	11B12	cytotect	Chick. Lyso.
epitopo	pUL130/pUL131A sitio 3	pUL130/pUL131A sitio 2	pUL130/pUL131A sitio 1	pUL128/pll L130/pUL131A sitio 1	pUL128/pll L130/pUL131A sitio 2	pUL128	gH/gL/pUL128/pUL130	gH/gL sitio A	gH/gL sitio B		
KD (nM)	0,17	0,1	0,1	0,13	0,11	0,33	0,57	0,06	0,21	9,8	-

Ejemplo 9 - El complejo pentamérico estimula títulos neutralizantes más altos que gH/gL

0,1/1 µg de gH/gL purificado y 0,16 µg/1,6 µg de proteína del complejo pentamérico se formularon con o sin MF59 y se usaron en la inmunización de ratones. El título neutralizante de 3wp3 mostró un aumento de aproximadamente 4 veces para el complejo pentamérico en comparación con gH/gL (que a su vez estimula mayores títulos neutralizantes en comparación con gB) (Fig. 9). El complejo pentamérico purificado formulado con MF59 suscitó mayores títulos neutralizantes que la proteína no formulada (Fig. 9). La formulación del complejo pentamérico con hidróxido de aluminio en el que está adsorbido el agonista de TLR7 estimula títulos neutralizantes aún mayores que las formulaciones con oxihidróxido de aluminio y/o MF59 (Fig. 10).

Ejemplo 10 - Producción de anticuerpos monoclonales usando gH/gL/gO purificado como antígeno

El complejo gH/gL/gO purificado se diluyó a 0,4 mg/ml en NaCl 150 mM, Tris 25 mM, (pH 7,5), EDTA 1 mM y se congeló. El complejo gH/gL/gO se descongeló el día de la vacunación y se añadieron 438 µl de adyuvante al complejo gH/gL/gO descongelado y se mezcló bien por inversión de los tubos al menos 10 veces. La composición resultante se usó en el plazo de 1 hora tras el mezclado.

Dos grupos de tres ratones BALB/c hembra de 6-8 semanas de edad se inmunizaron con una composición que comprendía 50 µg de gH/gL/gO purificado y adyuvante MF59. Cada ratón se inmunizó con 125 µl en cada músculo cuadriceps (es decir, cada ratón recibió 250 µl) y se extrajo sangre de su seno orbital.

Para cada grupo de tres ratones, el programa de inmunización se resume en la Tabla 2 siguiente:

Tabla 2

Semanas	0	0	3	5	6	8
Procedimiento	Extracción 0	Inmunización 1	Inmunización 2	Extracción 2	Inmunización 3	Extracción 3

Para purificar los anticuerpos monoclonales contra gH/gL/gO, se usó el antígeno de gH/gL/gO para el cribado primario con ELISA y después los clones positivos para el cribado primario se cribaron adicionalmente usando el antígeno gH/gL.

Se puede utilizar un procedimiento similar para producir anticuerpos monoclonales usando el complejo pentamérico purificado como antígeno.

Ejemplo 11: Una vacuna SAM™ de cebado, refuerzo de proteína y administración simultánea de ARN y subunidad usando el antígeno pentamérico de HCMV

Los ratones se inmunizaron tres veces, con una separación de tres semanas, con una vacuna SAM, que es un ARN autorreplicante como se describe en el presente documento, que codifica el complejo pentamérico de HCMV, subunidad pentamérica adyuvantada con MF59 purificada, diferentes secuencias de la vacuna SAM seguidas por la subunidad en MF59, o una combinación de los dos (Tabla 3). La vacuna SAM estaba encapsulada en LNP sintético para administración no vírica. Un grupo de ratones del control no recibieron ninguna vacuna.

Tabla 3

Grupo	N.º ratones	N.º dosis	Antígeno	Formulación	Dosis
1	4	-	3	-	1
2	8	3	Vacuna SAM que codifica el complejo pentamérico (vacuna Penta SAM)	Nanopartícula lipídica (LNP)	1 microgramo
3	8	3	Complejo pentamérico purificado (subunidad Penta)	MF59	1 microgramo
4	8	3	1ª vacuna Penta SAM 2ª y 3ª subunidad Penta	LNP MF59	1 microgramo
5	8	3	1ª y 2ª vacuna Penta SAM 3ª subunidad Penta	LNP MF59	1 microgramo
6	8	3	Penta SAM + subunidad Penta (mezcla)	LNP	1 microgramo + 1 microgramo

Se recogieron los sueros tres semanas después de cada inmunización y se usaron para determinar por ELISA los títulos de anticuerpo unido, usando el mismo antígeno purificado en el ensayo que en la vacuna de subunidad. Los sueros también se usaron en el ensayo de microneutralización de HCMV usando la infección con TB40 o VR1814 de células epiteliales ARPE-19. Tres o cuatro semanas después de la tercera la inmunización, se extrajeron los bazo de los ratones sacrificados. Los esplenocitos se estimularon *in vitro* con proteína purificada o una combinación de péptidos de 15-mer (solapantes en 11 aminoácidos) correspondientes a la mitad del extremo C de la proteína gH, se tiñó para determinar la expresión de citoquinas, y se analizaron mediante citometría de flujo.

La vacuna SAM y la subunidad/MF59 en solitario estimularon potentes respuestas de anticuerpos neutralizantes después de tres dosis (Figura 11). La subunidad pentamérica de MF59 no respondió tan bien como la vacuna pentamérica SAM a la primera y segunda dosis de la vacuna, pro los títulos estimulados por la subunidad/MF59 sobrepasaron los títulos estimuladas por la vacuna SAM después de la tercera dosis. Un cebado de vacuna SAM seguido por una sola dosis de subunidad/MF59 estimuló respuestas neutralizantes más intensas que dos dosis de la subunidad/MF59, pero fue igual a SAM en solitario. Un segundo refuerzo con la subunidad/MF59 administrado a dichos animales estimuló respuestas neutralizantes hasta un nivel que superaba el observado después de tres dosis de vacuna de subunidad/MF59 o SAM. Dos dosis de vacuna SAM seguido de una sola dosis de la subunidad/MF59 no parecieron beneficiar las respuestas neutralizantes, en comparación con cualquiera de la vacuna de subunidad/MF59 o SAM en solitario. La mezcla de la vacuna SAM con la subunidad, sin MF59, estimuló una respuesta intensa tras la primera dosis, similar al ARN en solitario, y estimuló títulos neutralizantes más intensos después de dos y tres dosis.

Se analizaron las respuestas de los linfocitos T CD4+ a las vacunaciones usando gH/gL purificado y subunidades pentaméricas. El cebado con vacuna SAM y refuerzo de proteína y la mezcla de vacuna SAM + subunidad estimularon más los linfocitos T CD4+ en respuesta a la reestimulación con gH/gL que la vacuna SAM o la subunidad/MF59 en solitario (Figura 12). Las respuestas de CD4+ al ARN en solitario fueron insignificantes, mientras que las respuestas a la subunidad/MF59 en solitario fueron del fenotipo Th2/Th0. El fenotipo de las células sensibles procedentes de los ratones inmunizados con combinaciones de vacuna SAM y subunidad fueron principalmente Th1/Th0. Se observaron tendencias similares cuando se volvieron a estimular las células con el complejo pentamérico purificado, aunque las respuestas fueron generalmente más intensas (Figura 13).

Las respuestas de los linfocitos T CD8+ a las vacunaciones usando la subunidad pentamérica purificada o cuna combinación de péptidos con gH también se analizaron. Las únicas respuestas de CD8 significativas se observaron al volver a estimular con subunidad pentamérica fue que, en los ratones inmunizados con dos dosis de la vacuna SAM seguido por una dosis de la subunidad/MF59 (Figura 14). Las células de estos animales también mostraron las respuestas más intensas cuando se volvieron a estimular con péptidos gH (Figura 15). Los ratones inmunizados con la vacuna SAM + subunidad, con una dosis de la vacuna SAM seguido de dos dosis de subunidad/MF59, o con la vacuna SAM en solitario, también mostraron respuestas significativas a la reestimulación (Figura 15).

Conclusiones: Una dosis de la vacuna SAM seguido de dos dosis de subunidad/MF59, así como de vacuna SAM + subunidad, estimularon mayores títulos neutralizantes que la subunidad/MF59 en solitario. La respuesta a la vacuna SAM + subunidad no necesita la adición de adyuvante MF59. El mayor impacto del cebado de vacuna SAM con el refuerzo de subunidad/MF59 fue sobre las respuestas inmunitarias celulares. Cualquier combinación que incluya la vacuna SAM produjo principalmente una respuesta CD4+ Th1/Th0. Por otra parte, dos inmunizaciones con la vacuna SAM seguidas de una inmunización con la subunidad/MF59 produjo las respuestas de CD8+ más intensas. Este estudio muestra que un cebado de vacuna SAM con el regimen de refuerzo proteico se puede optimizar para producir una respuesta inmunitaria deseada, es decir, celular o humoral.

Referencias:

Akter, P, y col. "Two novel spliced genes in human cytomegalovirus." *Journal of General Virology* 84 (2003): 1117-1122.

Boehme, KW, M Guerrero, y T Compton. "Human cytomegalovirus envelope glycoproteins B and H are necessary for TLR2 activation in permissive cells." *Journal of Immunology* 177 (2006): 7094-7102.

Doyle, Sharon A, ed. *High Throughput Protein Expression and Purification: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology)*. Humana Press, 2008.

Genini, E, E Percivalle, A Sarasini, MG Revello, F Baldanti, y G Gerna. "Serum antibody response to the gH/gL/pUL128-131 five-protein complex of human cytomegalovirus (HCMV) in primary and reactivated HCMV infections." *Journal of Clinical Virology* 52 (2011): 113-118.

Huber, MT, y T Compton. "Intracellular Formation and Processing of the Heterotrimeric gH-gL-gO (gCIII) Glycoprotein Envelope Complex of Human Cytomegalovirus." *Journal of Virology* 73 (1999): 3886-3892.

Kinzler, Eric R, Regan N Theiler, y Teresa Compton. "Expression and reconstitution of the gH/gL/gO complex of human cytomegalovirus." *Journal of Clinical Virology*, 2002: 87-95.

Langdon, RH, J Cuccui, y BW. Wren. "N-linked glycosylation in bacteria: an unexpected application." *Future*

Microbiology 4 (2009): 401-412.

Loignon, M, y col. "Stable high volumetric production of glycosylated human recombinant IFNalpha2b in HEK293 cells." BMC Biotechnology 8 (2008): 65.

5 Macagno, A, y col. "Isolation of human monoclonal antibodies that potently neutralize human cytomegalovirus infection by targeting different epitopes on the gH/gL/UL128-131A complex." Journal of Virology 84 (2010): 1005-13.

Melnicka, M, PP Sedghizadehb, CM Allenc, y T Jaskolla. "Human cytomegalovirus and mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: Cell-specific localization of active viral and oncogenic signaling proteins is confirmatory of a causal relationship." Experimental and Molecular Pathology 92 (2012): 118-125.

10 Mocarski, ES, T Shenk, y RF Pass. "Cytomegalovirus." In Fields Virology, edited by David M Knipe y Peter M Howley. Philadelphia, Pa., USA: Lippincott Williams y Wilkins, 2006.

Murthy, S, y col. "Detection of a Single Identical Cytomegalovirus (CMV) Strain in Recently Seroconverted Young Women." PLoS One 6 (2011): e15949.

15 Needleman, SB, y CD Wunsch. "A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequences of two proteins." Journal of Molecular Biology 48 (1970): 443-453.

Patrone, M, M Secchi, L Fiorina, M Ierardi, G Milanesi, y A Gallina. "Human Cytomegalovirus UL130 Protein Promotes Endothelial Cell Infection through a Producer Cell Modification of the Virion." Journal of Virology 79 (2005): 8361-8373.

20 Rasmussen, L, A Geissler, C Cowan, A Chase, y M Winters. "The Genes Encoding the gCIII Complex of Human Cytomegalovirus Exist in Highly Diverse Combinations in Clinical Isolates." Journal of Virology 76 (2002): 10841-10888.

Rice, P, I Longden, y A Bleasby. "EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite." Trends Genetics 16 (2000): 276-277.

25 Rigoutsos, I, y col. "In silico pattern-based analysis of the human cytomegalovirus genome." Journal of Virology 77 (2003): 4326-44.

Ryckman, BJ, y col. "Characterization of the Human Cytomegalovirus gH/gL/UL128-131 Complex That Mediates Entry into Epithelial and Endothelial Cells." Journal of Virology 82 (2008): 60-70.

Ryckman, BJ, MC Chase, y DC Johnson. "Human Cytomegalovirus TR Strain Glycoprotein O Acts as a Chaperone Promoting gH/gL Incorporation into Virions but Is Not Present in Virions." Journal of Virology 84 (2010): 2597-2609.

30 Sambrook, J. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. 3ª. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2000.

Simanek, Amanda M., Jennifer Beam Dowd, Graham Pawelec, David Melzer, Ambarish Dutta, y Allison E. Aiello. "Seropositivity to Cytomegalovirus, Inflammation, All-Cause and Cardiovascular Disease-Related Mortality in the United States." PLoS ONE 6 ((2011)): e16103.

35 Summers, MD, y GE Smith. "A manual of methods for baculovirus vectors and insect cell culture procedures." Texas Agricultural Experiment Station Bulletin N.º 1555, 1987.

Wang, D, y T Shenk. "Human Cytomegalovirus UL131 Open Reading Frame Is Required for Epithelial Cell Tropism. Human Cytomegalovirus UL131 Open Reading Frame Is Required for Epithelial Cell Tropism." Journal of Virology 79 (2005): 10330-10338.

LISTADO DE SECUENCIAS

40 SEQ ID NO: 1 (gH de la cepa HCMV Merlin = GI:52139248)

MRPGLPSYLIILAVCLFSLHLLSSRYGAEAVSEPLDKAFHLLLNNTYGRPIRFLRENTTQCTYNSSLRNSTVVRENAIS
 FNFFQSYNQYYVFHMPRCLFAGPLAEQFLNQVDLTETLERYQQRNLNTYALVSKDLASYRSFSQQLKAQDSLGEQPTT
 VPPPIDLSPHVWMPPTTPHGWTESHTTSGLHRPHFNQTCILFDGHDLLFSTVTPCLHQGFYLI DELRYVKITLTE
 DFFVVTVSIDDDTPMLLI FGHLPVLFKAPYQRDNFILRQTEKHELLVLVKKDQLNRHSYLKDPDFLDAALDFNYLD
 LSALLRNSFHRYAVDVLKSGRCQMLDRRTVEMAFAYALALFAAARQEEAGAQVSVPRALDRQAALLQIQEFMITCLS
 QTPPRTTLLLYPTAVDLAKRALWTPNQITDITSLVRLVYILSKQNQQHLIPQWALRQIADFALKLHKTHLASFLSAF
 ARQELYLMGSLVHSMVHTTERREIFIVETGLCSLAELSHFTQLLAHPHHEYLSDLYTPCSSSGRRDHSLERLTRLF
 PDATVPATVPAALSILSTMQPSTLETFPDLFCLPLGESFSALTVSEHVSIVTNQYLIKGISYPVSTTVVGQSLIIT
 QTDSQTKCELTRNMHTTHTSITVALNISLENCAFCQSALLEYDDTQGVINIMYMHSDDDVLFALDPYNEVVVSSPRTH
 YLMLLKNGTVLEVTDVVVDATDSRLLMMSVYALS AIGIYLLYRMLKTC

SEQ ID NO: 2 (gH de la cepa HCMV Towne = GI:138314)

MRPGLPSYLIIVLAVCLLHLLSSRYGAEAI SEPLDKAFHLLLNNTYGRPIRFLRENTTQCTYNSSLRNSTVVRENAIS
 FNFFQSYNQYYVFHMPRCLFAGPLAEQFLNQVDLTETLERYQQRNLNTYALVSKDLASYRSFSQQLKAQDSLGEQPTT
 VPPPIDLSPHVWMPPTTPHGWTESHTTSGLHRPHFNQTCILFDGHDLLFSTVTPCLHQGFYLI DELRYVKITLTE
 DFFVVTVSIDDDTPMLLI FGHLPVLFKAPYQRDNFILRQTEKHELLVLVKKDQLNRHSYLKDPDFLDAALDFNYLD
 LSALLRNSFHRYAVDVLKSGRCQMLDRRTVEMAFAYALALFAAARQEEAGAQVSVPRALDRQAALLQIQEFMITCLS
 QTPPRTTLLLYPTAVDLAKRALWTPNQITDITSLVRLVYILSKQNQQHLIPQWALRQIADFALKLHKTHLASFLSAF
 ARQELYLMGSLVHSMVHTTERREIFIVETGLCSLAELSHFTQLLAHPHHEYLSDLYTPCSSSGRRDHSLERLTRLF
 PDATVPATVPAALSILSTMQPSTLETFPDLFCLPLGESFSALTVSEHVSIVVVTNQYLIKGISYPVSTTVVGQSLIIT
 QTDSQTKCELTRNMHTTHTSITAALNISLENCAFCQSALLEYDDTQGVINIMYMHSDDDVLFALDPYNEVVVSSPRTH
 YLMLLKNGTVLEVTDVVVDATDSRLLMMSVYALS AIGIYLLYRMLKTC

SEQ ID NO: 3 (gH de la cepa HCMV AD169 = GI:138313)

MRPGLPPYLTVFTVYLLSHLPSQRYGADAASEALDPHAFHLLLNNTYGRPIRFLRENTTQCTYNSSLRNSTVVRENAI
 SFNFFQSYNQYYVFHMPRCLFAGPLAEQFLNQVDLTETLERYQQRNLNTYALVSKDLASYRSFSQQLKAQDSLQOQPT
 TVPPPIDLSPHVWMPPTTPHDWKGSHHTTSGLHRPHFNQTCILFDGHDLLFSTVTPCLHQGFYLMDELRYVKITLT
 EDFVVTVSIDDDTPMLLI FGHLPVLFKAPYQRDNFILRQTEKHELLVLVKKDQLNRHSYLKDSDFLDAALDFNYLD
 DLSALLRNSFHRYAVDVLKSGRCQMLDRRTVEMAFAYALALFAAARQEEAGTEISIPRALDRQAALLQIQEFMITCL
 SQTPPRTTLLLYPTAVDLAKRALWTPDQITDITSLVRLVYILSKQNQQHLIPQWALRQIADFALQLHKTHLASFLSA
 FARQELYLMGSLVHSMVHTTERREIFIVETGLCSLAELSHFTQLLAHPHHEYLSDLYTPCSSSGRRDHSLERLTRLF
 FPATVPATVPAALSILSTMQPSTLETFPDLFCLPLGESFSALTVSEHVSIVVVTNQYLIKGISYPVSTTVVGQSLIIT
 TQTDSQTKCELTRNMHTTHTSITAALNISLENCAFCQSALLEYDDTQGVINIMYMHSDDDVLFALDPYNEVVVSSPRTH
 HYLMMLLKNGTVLEVTDVVVDATDSRLLMMSVYALS AIGIYLLYRMLKTC

5

SEQ ID NO: 4 (proteína gH que consiste en los restos de aminoácidos 1-715 de la SEQ ID NO: 1)

MRPGLPSYLIILAVCLFSLHLLSSRYGAEAVSEPLDKAFHLLLNNTYGRPIRFLRENTTQCTYNSSLRNSTVVRENAIS
 FNFFQSYNQYYVFHMPRCLFAGPLAEQFLNQVDLTETLERYQQRNLNTYALVSKDLASYRSFSQQLKAQDSLGEQPTT
 VPPPIDLSPHVWMPPTTPHGWTESHTTSGLHRPHFNQTCILFDGHDLLFSTVTPCLHQGFYLI DELRYVKITLTE
 DFFVVTVSIDDDTPMLLI FGHLPVLFKAPYQRDNFILRQTEKHELLVLVKKDQLNRHSYLKDPDFLDAALDFNYLD
 LSALLRNSFHRYAVDVLKSGRCQMLDRRTVEMAFAYALALFAAARQEEAGAQVSVPRALDRQAALLQIQEFMITCLS
 QTPPRTTLLLYPTAVDLAKRALWTPNQITDITSLVRLVYILSKQNQQHLIPQWALRQIADFALKLHKTHLASFLSAF
 ARQELYLMGSLVHSMVHTTERREIFIVETGLCSLAELSHFTQLLAHPHHEYLSDLYTPCSSSGRRDHSLERLTRLF
 PDATVPATVPAALSILSTMQPSTLETFPDLFCLPLGESFSALTVSEHVSIVTNQYLIKGISYPVSTTVVGQSLIIT
 QTDSQTKCELTRNMHTTHTSITVALNISLENCAFCQSALLEYDDTQGVINIMYMHSDDDVLFALDPYNEVVVSSPRTH
 YLMLLKNGTVLEVTDVVVDATD

SEQ ID NO: 5 (extensión del extremo C que incluye una etiqueta myc y una etiqueta de polihistidina)
 GTKLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

10

SEQ ID NO: 6 (proteína gH que comprende las SEQ ID NOs: 4 y 5)

MRPGLPSYLI I LAVCLF SHLLSSRYGAEAVSEPLDKAFHLLLNITYGRPIRFLRENTTQCTYNSSLRNSTVVRENAIS
FNFFQSYNQYVVFHMPRCLFAGPLAEQFLNQVDLTETLERYQQRLNTYALVSKDLASYRSFSQQLKAQDSLGEQPTT
VPPPIDLSIPHVWMPPTTPHGWTESHSTTSGLHRPHFNQTCILFDGHDLLFSTVTPCLHQGFYLI DELRYVKITLITE
DFFVVTVSI DDDT PMLLI FGHLP RVLFKAPYQRDNFI LRQTEKHELLVLVKKDQLNRHSY LKDPDFLDAALDFNYLD
LSALLRNSFHRYAVDVLKSGRCQMLDRRTVEMAFAYALALFAAARQEEAGAQVSVPRALDRQAALLQIQEFMITCLS

QTPPRTLLLYPTAVDLAKRALWTPNQITDITSLVRLVYI LSKQNQQHLI PQWALRQIADFAKLKHLKTHLASFLSAF
ARQELYLMGSLVHSMVLVHTTERREIFIVETGLCSLAE LSHFTQLLAHPHHEYLSDLYTPCSSSGRRDHSLERLTRLF
PDATVPATVPAALSILSTMQPSTLETFFDLFCLPLGESFSALT VSEHVSYIVTNQYLIKGISYPVSTTVVQSLIIT
QTDSQTKCELTRNMHTTHSITVALNISLENCAFCQSALLEYDDTQGVINIMYMHSDDDVLFALDPYNEVVVSSPRTH
YLMLLNKGTVLEVTDVVVDATDGTCLGPEQKLI SEEDLNSAVDHHHHHH

SEQ ID NO: 7 (gL de la cepa HCMV Merlin = GI:39842115)

MCRRPDCGFSFSPGPVILLWCCLLLPIVSSAAVSVAPTAAEKVPAECP ELTRRCLLGEVFE GDKYESWLRPLVNVTR
RDGPLSQLIRYRPVTPEAANSVLLDEAFDLTLALLYNPDQLRALLTLLSSDTAPRWMTVMRGYSECGDGSPAVYTC
VDDLRCGYDLTRLSYGRSIFTEHVLGFELVPPSLFNVVVAIRNEATR TNRAVRLPVSTAAAPEGITL FYGLYNAVKE
FCLRHQLDPPLLRHLDKYYAGLPPELKQTRVNLP AHSRYGPQAVDAR

SEQ ID NO: 8 (gL de la cepa HCMV Towne = GI:239909463)

MCRRPDCGFSFSPGPVALLWCCLLLPIVSSATVSVAPTVAEKVPAECP ELTRRCLLGEVFGDKYESWLRPLVNVTR
RDGPLSQLIRYRPVTPEAANSVLLDDAFLD TLALLYNPDQLRALLTLLSSDTAPRWMTVMRGYSECGDGSPAVYTC
VDDLRCGYDLTRLSYGRSIFTEHVLGFELVPPSLFNVVVAIRNEATR TNRAVRLPVSTAAAPEGITL FYGLYNAVKE
FCLRHQLDPPLLRHLDKYYAGLPPELKQTRVNLP AHSRYGPQAVDAR

5

SEQ ID NO: 9 (gL de la cepa HCMV AD169 = GI:2506510)

MCRRPDCGFSFSPGPVLLWCCLLLPIVSSVAVSVAPTAAEKVPAECP ELTRRCLLGEVFGDKYESWLRPLVNVTR
RDGPLSQLIRYRPVTPEAANSVLLDDAFLD TLALLYNPDQLRALLTLLSSDTAPRWMTVMRGYSECGDGSPAVYTC
VDDLRCGYDLTRLSYGRSIFTEHVLGFELVPPSLFNVVVAIRNEATR TNRAVRLPVSTAAAPEGITL FYGLYNAVKE
FCLRHQLDPPLLRHLDKYYAGLPPELKQTRVNLP AHSRYGPQAVDAR

SEQ ID NO: 10 (gO de la cepa HCMV Merlin = GI:39842082)

MGKKEMIMVKGIPKIMLLISITFLLLSLINC NVLNSRGTRRSWPYTVLSYRGKEILKKQKEDILKRLMSTSSDGYR
FLMYP SQQKFHAI VISMDFKFPQDYI LAGPIRND SITHMWFDFYSTQLRKP AKYVYSEYNHTAHKITLRPPPCGTVPS
MNCLSEMLNVSKRNDTGEKGC GNFTTFNPMFFNVPRWNTKLYIGSNKVNVD SQTIIYFLGLTALLLRYAQRNCTRSFY
LVNAMS RNLF RVPKYINGTKLKN TMRKLKRKQALVKEQPQKKNKKSQSTTTPYLSYTTSTAFNVTTNVTYSATAAVT
RVATSTTG YRPDSNFMKSIMATQLRDLATWVYTT LRYRNEPFCKPDRNRTAVSEFMKNTHVLIRNETPYTIYGTLD M
SSLYYNETMSVENETASDNNETTPTSPSTRFQRTFIDPLWDYLD SLLFLDKIRNFSLQLPAYGNLTPPEHRRANLS
TLNSLWWSQ

10

SEQ ID NO: 11 (gO de la cepa HCMV AD169 = GI:136968)

MGRKEMMVRDVPKMVFLISISFLLVSFINCKVM SKALYNRPWRGLVLSKIGKYKLDQLKLEILRQLETTISTKYNVS
KQPVKNLTMNMEF PQYI LAGPIQNY SITYLWFDYFYSTQLRKP AKYVYSQYNHTAKTITFRPPPCGTVPSMTCLSE
MLNVSKRNDTGEQCGNFTTFNPMFFNVPRWNTKLYVGP TKVNVD SQTIIYFLGLTALLLRYAQRNCTHSFYLVNAMS
RNLF RVPKYINGTKLKN TMRKLKRKQAPVKEQFEKKAKKTQSTTTPYFSYTTSAALNVTTNVTYSITTAARRVSTST
IAYRPDSSFMKSIMATQLRDLATWVYTT LRYRQNPFC EPRS NRRTAVSEFMKNTHVLIRNETPYTIYGTLD MSSLYYN
ETMFVENKTASDSNKTTPTSPSMGFQRTFIDPLWDYLD SLLFLDEIRNFSLRSPTYVNLT PPEHRRAVNLSTLNSLW
WWLQ

SEQ ID NO: 12 (gO de la cepa HCMV Towne = GI:239909431)

ES 2 753 138 T3

MGRKGEEMRGVFNLFLLMSLTFLLFSFINCKIAVARFRVKSQKAKEEERQLKLRILQELASKTGDYKFFTFPSQQKL
YNIITVEMKQFPNSILAGPIRNHSITHLWDFHHTQLRKPAYVYSEYNHTGQKITFRPPSCGTIPSMTCLEMLNV
SRRNNTGEENCGNFTTFNPMFFNVPRWNTKLYVGPSKVNVDSTIYFLGLAALLLRYAQRNCTRSFYLVNAMSRI
RVPKYINSTKLKNTMRKLKRKQAPVKSISKKSRSVSTTTPYSSYSTIFNVSTNVTYSPIVPTRIPTSTIGYR
DENFMKSI LTTQLKDLATWVYTTLRDRDEPFCKPNRNRRTAVSEFMKNTHVLRNETPYTIYGTLDMS
SLYNDTTPVENETASDNNKTTPSPSTRFQRTFIDPMWDYLDLFLSEIRNFSLSQSSYGNLTPPEHRR
AVNLSTLNSLWVWLQ

SEQ ID NO: 13 (pUL128 de la cepa HCMV Merlin = GI:39842124)

MSPKDLTPFLTALWLLLGHRSRVPVRAEECCFEFINVNHPPERCYDFKMCNRFVVALRCPDGEVCYSPEK
TAEIRGIVTTMTHSLTRQVVHNKLTSCNYNPLYLEADGRIRCGKVNDKAQYLLGAAGSVPY

SEQ ID NO: 14 (pUL128 de la cepa HCMV Towne = GI:39841882)

MSPKNLTPFLTALWLLLGHRSRVPVRAEECCFEFINVNHPPERCYDFKMCNRFVVALRCPDGEVCYSPEK
TAEIRGIVTTMTHSLTRQVVHNKLTSCNYNPLYLEADGRIRCGKVNDKAQYLLGAAGSVPYRWINLEYDKI
TRIVGLDQYLESVK

5

SEQ ID NO: 15 (pUL128 de la cepa HCMV AD169 = GI:59803078)

MSPKDLTPFLTALWLLLGHRSRVPVRAEECCFEFINVNHPPERCYDFKMCNRFVVALRCPDGEVCYSPEK
TAEIRGIVTTMTHSLTRQVVHNKLTSCNYNPLYLEADGRIRCGKVNDKAQYLLGAAGSVPYRWINLEYDKI
TRIVGLDQYLESVK

SEQ ID NO: 16 (pUL130 de la cepa HCMV Merlin = GI:39842125)

MLRLLLLRHFFHCLLLCAVWATPCLASPWSTLTANQNPSPPWSKLTYSKPHDAATFYCPFLYSPPPRSPLQF
SGFQRVSTGPECRNETLYLLYNREGQTLVERSSTWVKVIWYLSGRNQTI LQRMPTASKPSDGNVQI
SVEDAKIFGAHMVPKQTKLLRFVVNDGTRYQMCVMKLESWAHVFRDYSVSFQVRLTFTEANNQTYTFC
THPNLIV

10

SEQ ID NO: 17 (pUL130 de la cepa HCMV Towne = GI:239909473)

MLRLLLLRHFFHCLLLCAVWATPCLASPWSTLTANQNPSPPWSKLTYSKPHDAATFYCPFLYSPPPRSPLQF
SGFQRVLTGPECRNETLYLLYNREGQTLVERSSTWVKVIWYLSGRNQTI LQRMPTASKPSDGNVQI
SVEDAKIFGAHMVPKQTKLLRFVVNDGTRYQMCVMKLESWAHVFRDYSVSFQVRLTFTEANNQTF
TPSAPIPISSFEPVARAGNFENRAS

SEQ ID NO: 18 (pUL131A de la cepa HCMV Merlin = GI:39842126)

MRLCRVWLSVCLCAVVLGQCQRETAEKNDYRVPHYWDACSRALPDQTRYKYVEQLVDLTLNYHYDASHGLD
NFDVLRINVTVEVSLISDFRRQNRGGTNKRTTFNAAGSLAPHARSLEFSVRLFAN

SEQ ID NO: 19 (pUL131A de la cepa HCMV Towne = GI:239909474)

MRLCRVWLSVCLCAVVLGQCQRETAEKNDYRVPHYWDACSRALPDQTRYKYVEQLVDLTLNYHYDASHGLD
NFDVLRINVTVEVSLISDFRRQNRGGTNKRTTFNAAGSLAPHARSLEFSVRLFAN

15

SEQ ID NO: 20 (pUL131A de la cepa HCMV AD169 = GI:219879712)
MRLCRVWLSVCLCAVVLGQCQRETAEKRLLPSTALLGRVLSRAARPPLQVCGTARGPHVELPLRCEPRLGQL

SEQ ID NO: 21 (gB de la cepa HCMV Merlin = GI:39842076)

ES 2 753 138 T3

MESRIWCLVVCVNLCIVCLGAAVSSSSSTRGTSATHSHSSHTTSAAHSRSGSVSQRVTSSTQTVSHGVNETIYNTTLK
YGDVVGVNNTTKYPYRVC SMAQGTDLIRFERNI VCTSMKPINEDLDEGIMVVKRNI VAHTFKVRVYQKVLTFRRSYA
YIHTTYLLGSNTEYVAPPMWEIHHINSHSQCYSSYSRVIAGTVFVAYHRDSYENKTMQLMPDDYSNTHSTRYVTVKD
QWHSRGSTWLYRETCNLNMCMTIT TARSKYPYHFFATSTGDVVDI SPFYNGTNRNASYFGENADKFFIFPNYTI VSD
FGRPNSALETHRLVAFLE RADSVI SWDIQDEKNVTCQLTFWEASERTIRSEAEDSYHFSSAKMTATFLSKKQEVNMS
DSALDCVRDEAINKLQQIFNTSYNQTYEKYGNVSVFETTGGLVVFWQGIKQKSLVELERLANRSSLNLTHNRTRKST
DGNNATHLSNME SVHNLVYAQLQFTYD TLRGYINRALAQIAEAWCVDQRRTLEVFKELSKINPSAILSAIYNKPIAA
RFMGDVLGLASCVTINQTSVKVLRDMNVKESPGRCYSRPVVI FNFANSSYVQYQGLGEDNEILLGNHRTEECQLPSL
KIFIAGNSAYEYVDYLFKRMIDLSSI STVDSMIALDIDPLENTDFRVLELYSQKELRSSNVFDLEEIMREFNSYKQR
VKYVEDKVVDP LPPY LKGLDDLMSGLGAAGKAVGVAIGAVGGAVASVVEGVATFLKNPFGAFTIILVAIAVVIITYL
IYTRQRRCTQPLQNLFPYLV SADGTTVTSGSTKDTSLQAPPSYEE SVYNSGRKGP GPPSSDASTAAPPYTNEQAYQ
MLLALARLDAEQRAQQNGTDSL DGRGTGTQDKGQKPNLLDRLRHRKNGYRHLKDSDEEENV

SEQ ID NO: 22 (gB de la cepa HCMV Towne = GI:138193)

MESRIWCLVVCVNLCIVCLGAAVSSSSSTRGTSATHSHSSHTTSAAHSRSGSVSQRVTSSTQTVSHGVNETIYNTTLK
YGDVVGVNNTTKYPYRVC SMAQGTDLIRFERNI VCTSMKPINEDLDEGIMVVKRNI VAHTFKVRVYQKVLTFRRSYA
YIHTTYLLGSNTEYVAPPMWEIHHINSHSQCYSSYSRVIAGTVFVAYHRDSYENKTMQLMPDDYSNTHSTRYVTVKD
QWHSRGSTWLYRETCNLNMCMTIT TARSKYPYHFFATSTGDVVDI SPFYNGTNRNASYFGENADKFFIFPNYTI VSD
FGRPNSALETHRLVAFLE RADSVI SWDIQDEKNVTCQLTFWEASERTIRSEAEDSYHFSSAKMTATFLSKKQEVNMS
DSALDCVRDEAINKLQQIFNTSYNQTYEKYGNVSVFETTGGLVVFWQGIKQKSLVELERLANRSSLNLTHNRTRKST
DGNNATHLSNME SVHNLVYAQLQFTYD TLRGYINRALAQIAEAWCVDQRRTLEVFKELSKINPSAILSAIYNKPIAA
RFMGDVLGLASCVTINQTSVKVLRDMNVKESPGRCYSRPVVI FNFANSSYVQYQGLGEDNEILLGNHRTEECQLPSL
KIFIAGNSAYEYVDYLFKRMIDLSSI STVDSMIALDIDPLENTDFRVLELYSQKELRSSNVFDLEEIMREFNSYKQR
VKYVEDKVVDP LPPY LKGLDDLMSGLGAAGKAVGVAIGAVGGAVASVVEGVATFLKNPFGAFTIILVAIAVVIITYL
IYTRQRRCTQPLQNLFPYLV SADGTTVTSGSTKDTSLQAPPSYEE SVYNSGRKGP GPPSSDASTAAPPYTNEQAYQ
MLLALVRLDAEQRAQQNGTDSL DGGTGTQDKGQKPNLLDRLRHRKNGYRHLKDSDEEENV

SEQ ID NO: 23 (gB de la cepa HCMV AD169 = GI:138192)

MESRIWCLVVCVNLCIVCLGAAVSSSSSTSHATSSSTHNGSHTSRTTSAQTRSVYSQHVTSSSEAVSHRANETIYNTTLK
YGDVVGVNNTTKYPYRVC SMAQGTDLIRFERNI ICTSMKPINEDLDEGIMVVKRNI VAHTFKVRVYQKVLTFRRSYA
YIYTTYLLGSNTEYVAPPMWEIHHINKFAQCYSYSRVI GGTV FVAYHRDSYENKTMQLIPDDYSNTHSTRYVTVKD
QWHSRGSTWLYRETCNLNMLTIT TARSKYPYHFFATSTGDVVYI SPFYNGTNRNASYFGENADKFFIFPNYTI VSD
FGRPNAAPETHRLVAFLE RADSVI SWDIQDEKNVTCQLTFWEASERTIRSEAEDSYHFSSAKMTATFLSKKQEVNMS
DSALDCVRDEAINKLQQIFNTSYNQTYEKYGNVSVFETSGGLVFWQGIKQKSLVELERLANRSSLNITHRTRRSTS
DNNTTHLSSMESVHNLVYAQLQFTYD TLRGYINRALAQIAEAWCVDQRRTLEVFKELSKINPSAILSAIYNKPIAAR

FMGDVLGLASCVTINQTSVKVLRDMNVKESPGRCYSRPVVI FNFANSSYVQYQGLGEDNEILLGNHRTEECQLPSLK
IFIAGNSAYEYVDYLFKRMIDLSSI STVDSMIALDIDPLENTDFRVLELYSQKELRSSNVFDLEEIMREFNSYKQRV
KYVEDKVVDP LPPY LKGLDDLMSGLGAAGKAVGVAIGAVGGAVASVVEGVATFLKNPFGAFTIILVAIAVVIITYLI
YTRQRRCTQPLQNLFPYLV SADGTTVTSGSTKDTSLQAPPSYEE SVYNSGRKGP GPPSSDASTAAPPYTNEQAYQM
LLALARLDAEQRAQQNGTDSL DGGTGTQDKGQKPNLLDRLRHRKNGYRHLKDSDEEENV

5

SEQ ID NO: 24 (una construcción que codifica gH(ecto) fusionada a una etiqueta myc-(His)6 del extremo C)

ES 2 753 138 T3

cctctgcctctgagctattccagaagtagtgaggaggcttttttggaggcctaggcttttgcaaaaagctcccggga
gcttgtatataccattttcggatctgatcaagagacaggatgaggatcgtttcgcatgattgaacaagatggattgca
cgcaggttctccggccgcttgggtggagaggctattcggctatgactgggcacaacagacaatcggctgctctgatg
ccgccgtgttccggctgtcagcgcagggggcggcgggttcttttgtcaagaccgacctgtccgggtgccctgaatgaa
ctgcaggacgaggcagcgggctatcgtggctggccacgacgggogttccttgcgcagctgtgctcgacgttgtcac
tgaagcgggaaggactggctgctattggggaagtgccggggcaggatctcctgtcatctcacttgcctcctgccc
agaaagtatccatcatggctgatgcaatgcggcggctgcatacgttgatccggctacctgccattccgaccacca
gcaaaacatcgcatcgagcgcagcactcggatggaagccggcttctgtcgatcaggatgatctggacgaagagca
tcaggggctcgcgccagccgaactgttcgccaggctcaaggcgcgcagatgcccgacggcgaggatctcgtcgtgacc
atggcgtatgctcgttgcgcaatcatggtggaatggccgcttttctggattcatcgactgtggcggctgggt
gtggcagcggctatcaggacatagcgttggctaccggatgatttgcgaagagcttggcggcgaatgggctgaccg
cttccctcgtgcttaccggtatcgccgctcccgtatcgcagcgcacatcgcttctatcgcttcttgcagagttctt
gagcgggactctggggttcgaaatgaccgaccaagcgcagcccaacctgccatcacgagatttcgattccaccgccc
ccttctatgaaaggttgggcttcggaatcgttttccgggacgcccggctggatgatcctccagcgggggatctcatg
ctggagttcttcgcccaccccaacttgtttattgcagcttataatgggttacaataaagcaatagcatcacaattt
cacaataaagcattttttcactgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgta
taccgtcgacctctagctagagcttggcgtaatcatggtcatagctgtttcctgtgtgaaattgttatccgctcaca
attccacacaacatacagagccggaagcataaagtgtaaagcctgggggtgcctaataagtgagtgactaacattaat
tgcgttgcgctcactgcccgtttccagtcgggaaacctgtcgtgcccagctgcattaatgaaatcgcccaacgcccgg
ggagaggcggtttgcgtattgggcgctcttccgcttccctcgtcactgactcgtcgcctcggctcgttccggctgccc
cgagcggatcagctcactcaaaggcggtaaacggttatccacagaatcaggggataacgcaggaagaacatgtg
agcaaaaggccagcaaaaaggccaggaaccgtaaaaaaggcggcttggctggcgttttccataggctccgccccctg
acgagcatcacaataatcgacgctcaagtcagaggtggcgaacccgcagaggactataaagataaccaggcgtttccc
cctggaagctccctcgtgctctcctgttccgacctgcccgttaccggataacctgtccccttttcccttcggg
aagcgtggcgttttctcatagctcacgctgtaggtatctcagttcgggtgtaggtcgttccgctccaagctgggctgtg
tgcacgaacccccgttcagcccagccgctgccccttatccggtaactatcgtcttgagccaacccggtaagacac
gacttatcgccactggcagcagccactggtaacaggattagcagagcagggatgtagggcgggtgctacagagttctt
gaagtgggtggcctaactacggctacactagaagaacagtatattgggtatctgcccctcgtgtaagccagttaccttcg
gaaaaagagttggtagctcttgatccggcaaaacaaccaccgctggtagcgggtgggttttttgtttgcaagcagcag
attacgcgcagaaaaaaggatctcaagaagatcctttgatcttttctacggggctcagcgtcagtggaacgaaaa
ctcacgtaagggattttggctatgagattatcaaaaaaggatcttcacctagatccttttaaataaaaatgaagtt
ttaaataatcctaaagtataatgagtaaaacttggctgacagttaccaatgcttaacagtgaggcacctatctca
gcatctgtctatttcgctcatccatagttgcctgactccccgctcgtgtagataactacgatacgggagggttacc
atctggccccagtgctgcaatgataccgcgagaccacgctcaccggctccagatttatcagcaataaaccagccag
ccggaaggccgagcgcagaagtggtcctgcaactttatccgctccatccagcttattaatgttgcgggaagct
agagtaagtagttcggcagttaatagtttgcgcaacgttgttgccattgctacaggcatcgtgggtgacagctcgtc
gtttggatggcttattcagctccggttcccaacgatcaaggcgagttacatgatccccatgttgtgcaaaaaag
cggttagctccttcggctcctccgatcgttgtcagaagtaagttggccgcagtgttatcactcatggttatggcagca
ctgcataattcttactgtcatgccatccgtaagatgcttttctgtgactgggtgagtagtcaaccaagtcattctg
agaatagtgtatgcggcagccgagttgctcttgcggcgtcaatacgggataataaccgcccacatagcagaactt
taaaagtgctcatcattggaaaaacgttcttcggggcgaaaaactctcaaggatcttaccgctgttgagatccagttcg
atgtaaccactcgtgcaccaactgatcttcagatcttttactttcaccagcgtttctgggtgagcaaaaaacagg
aaggcaaaatgccgcaaaaaagggaataaggcgcacaggaatgttgaatactcactcttctttttcaatatt
attgaagcatttatcagggttattgtctcatgagcggatacatatttgaatgtatttagaaaaataaacaataggg
gttccgcgacatttccccgaaaagtgccacctgacgct

SEQ ID NO: 25 (una construcción que codifica gL de longitud completa)

ES 2 753 138 T3

gccgcggaatttcgactotagggcattgcatacgttgatctatatcataaatatgtacatttatattggctcatgto
caatatgaccgcatggtgacattgattattgactagttattaatagtaataattacgggggtcattagttcatagc
ccatataatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggccgcctggctgacggccaacgacccccgccatt
gacgtcaataatgacgtatggtcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttac
ggtaaaactgccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtccgccccctattgacgtcaatgacggtaaa
tggccccgcctggcattatgcccagtacatgaccttacgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcat
cgctattaccatggatgacggttttggcagtacaccaatgggctggatagcgggttgactcacggggatttcaa
gtctccacccattgacgtcaatgggagtttggtttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaataac
ccgccccgttgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacgggtgggaggtctatataagcagagctcgtttagtgaaccg
tcagatcgctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctccgcgcc
gggaacgggtgcattggaacgcggttccccgtgccaagagtgacgtaagtaccgcctatagactctataggcacacc
cctttggctcttatgcatgctatactgttttggcttggggcctatacaccocgcttccttatgctataggatg
gtatagcttagcctatagggtgggttattgaccattattgaccactccctattgggtgacgatacttccattact
aatccataacatggctctttgccacaactatctctattggctatagccaatactctgtccttcagagactgacaog
gactctgtatttttacaggatggggtcccatttattattttacaaattcacatatacaacaacgcccgtcccccgtgcc

ES 2 753 138 T3

cgcagtttttattaacatagcgtgggatctccacgcgaatctcgggtacgtgttccggacatgggctcttctccgg
tagcggcggagcttccacatccgagccctggtcccatgcctccagcggctcatggctcgcctcggcagctccttgcctc
taacagtggaggccagacttaggcacagcacaatgccaccaccaccagtggtgcccgcacaaggccgtggcggtaggg
tatgtgtctgaaaatgagctcggagattgggctcgcaccgctgacgcagatggaagacttaaggcagcggcagaaga
agatgcaggcagctgagttgttattctgataaagagtcagaggttaactcccgttgcgggtgctgttaacgggtggagg
gcagtgtagtctgagcagctactcgttgcctgcgcgcgcaccagacataatagctgacagactaacagactgttc
ctttccatgggtcttttctgcagtcaccgtcgtcgcagccaccatgtgcagaaggcccactgaggctcagcttca
gcctggaccctgatcctgctgtggtgctgctgctgctgcctatcgtgtcctctgcccggcgtgctgtggccct
acagccgcccagaagggtgccagccgagtgcccagctgaccagaagatgcctgctgggaggggttccgagggcga
caagtacgagagctggctgcggccccctggtcaacgtgaccggcagagatggccccctgagccagctgatccggta
gaccgctgacccccgaggccccaatagcgtgctgctggacgaggccttccctggataccctggccctgctgtacaac
aaccgaccagctgagagccctgctgaccctgctgcccagcagaccgccccagatggatgaccgtgatgcgggg
ctacagcagatgtggagatggcagccctgcccgtgtacacctggtggagacctgtgcagagctacgacctgacca
gactgagctacggccgtccatcttcacagagcagctgctgggcttcgagctgggtgccccccagcctgttcaactg
gtggtggccatccggaacgaggccaccagaaccaacagagccgtgcccgtgctgctacagccgctgcacctga
gggcatcacactgttctacggcctgtacaacgcccgtgaaagagttctgctcggcaccagctggatccccccctgc
tgagacacctggacaagtaactacgcccgtgccccagagctgaagcagaccagagtgaaacctgcccgccacagc
agatatggccctcaggccgtggacgcccagatgataatctagaagccatggatccgactacgcttagagc
tcgctgatcagcctcagctgtgccttctagtgcagccatctgttggttgccccctccccctgccccttccctgacc
tggaaggtgccactcccactgtccttccataaaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattct
attctggggggtgggggtggggcaggacagcaagggggaggattgggaagacaatagcaggggggtggggaagaact
ccagcatgagatccccgcgctggaggatcatccagccggcgtcccggaaaacgattccgaagcccaaccttccatag
aaggcggcgggtggaatcgaaatctcgtgatggcaggttgggctcgttgggtcgggtcatttccgaacccagagctcc
gctcagaagaactcgtcaagaaggcagatagaaggcagatgcgctgcgaatcgggagcggcgataaccgtaagcagag
gaagcggctacgccattcgcgcccaagctcttcagcaatatcacgggtagccaacgctatgtcctgatagcggctccg
ccacacccagccggccacagctcgatgaatccagaaaaagcggccatttccaccatgatattcggcaagcaggcatcg
ccatgggtcacgacgagatcctcgcctcgggcatgcgcgccttgagcctggcgaacagttcggctggcgcgagccc
ctgatgctcttctcagatcatcctgatcgacaagaccgcttccatccgagtagctgctcgcctcagatgctggt
tcgcttgggtggtcgaatgggacggtagccgatcaagcgtatgcagccgcccattgcatcagccatgatggatact
ttctcggcaggagcaaggtgagatgacaggagatcctgccccggcacttcgcccataagcagccagctcccttcccgc
ttcagtgacaacgtcagcagcagctgcgcaaggaacgcccgtcgtggccagccacgatagccgcgctgcctcgtcct
gcagttcattcagggcaccggacaggtcggctcttgacaaaaagaaccggggcggccctgcccgtgacagccggaacag
gcccagcagagcagccgattgtctgttgcctcagctcatagccgaatagcctctccaccaagcggccgggagaacc
tgogtgcaatccatcttgttcaatcatgcgaaacgatcctcatcctgtctcttgatcagatcttgatccccctgccc
atcagatccttggcggcaagaagccatccagttactttgcagggcttcccaaccttaccagagggcggcccagct
ggcaattccggttcgcttgcctgtccataaaaaccgcccagctcagctatcgccatgtaagcccactgcaagctacctg
ctttctcttgcgcttgcgttttcccttgtccagatagcccagtagctgacattcatccggggctcagcaccgtttct
goggactggctttctacgtgttccgcttcccttagcagcccttgcccctgagtgcttgcggcagcgtgaagcta
tcatggttaaattttggtaaatcagctcatttttaaccaataggccgaaatcggcaaaatcccttataaatcaaa
agaatagcccagagataggggtgagtggttccagtttggacaagagttccactattaaagaacgtggactccaacg
tcaaagggcgaaaaaccgctctatcagggcagatggccgatcagcttatgcgggtgtaaataccgcacagatgcgtaa
ggagaaaataccgcatcaggcgtcttccgctcctcgcctcactgactcgtcgcctcggctcgttccgctgcggcga
gcccgtatcagctcactcaaaggcggtaaacggttatccacagaatcaggggataacgcaggaagaacatgtgagc
aaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaaggccgcttgcggggttttccataggctccgccccctgacg
agcatcacaanaatcgacgctcaagtcaaggtggcgaaacccgacaggactataaagataaccaggcgtttccccct
ggaagctccctcgtgcgctcctgcttccgaccctgcgcttaccggataacctgtccgctttctcccttcgggaag
cgtggcgtcttctcatagctcacgctgtaggtatctcaggttcgggtgtaggtcgttcgctccaagctggcgtgtgtc
acgaacccccctcagcccagcgtgccccttatccggttaactatcgtcttgagccaacccgtaagacacgac
ttatcggcactggcagcagccactggtaacaggattagcagagcagggatgtaggcgggtgctacagagttcttga
gtggtggcctaactacggctacactagaaggacagtatgggtatctgcgctcgtgtaagccagttaccttcgaa
aaagagttggtagctcttgatccggcaaacaaaccaccgctggtagcgggtgggttttttgggttgcagcagcagatt
acgcgcagaaaaaaggatctcaagaagatcctttgatcttttctactgaacgggtgatccccaccggaattgoc

SEQ ID NO: 26 (una construcción que codifica pUL128 de longitud completa)

ES 2 753 138 T3

gccgcggaatctcgactctaggccattgcatacgttgatctatatcataatatgtacatttatattgggtcatgtc
caatatgaccgcatgttgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagc
ccatatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgctggctgaccgccaacgacccccgccatt
gacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagatttac
ggtaactgccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgcccaagtccgccccctattgacgtcaatgacggtaaa
tgccccgctggcattatgccagtacatgaccttacgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcac
cgctattaccatggatgagggttttggcagtacaccaatgggcgtggatagcgggtttgactcacggggatttcaa
gtctccacccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtataaac

ES 2 753 138 T3

cccccccggttgacgcaaatgggcggttaggcgtgtacggtgggaggtctatataagcagagctcgtttagtgaaccg
tcagatcgcttgagagcgcctaccagctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctccgcgcc
gggaacggtgcattggaacgcggttccccgtgccaagagtgcgtaagtaccgctatagactctataggcacacc
cctttggctcttatgcatgctatactgtttttggcttggggcctatacacccccgttcccttatgctataggtgatg
gtatagcttagcctataggtgtgggttattgaccattattgaccactcccctattgggtgacgatactttccattact
aatccataaacatggctctttgccacaactatctctattggctatagccaatactctgtcctcagagactgacaag
gactctgtatttttacaggatgggggtcccatttattttacaaattcacatatacaacaacgcccgtccccgtgcc
cgagtttttattaacatagcgtgggatctccacgcgaatctcgggtacgtgttccggacatgggctcttctccgg
tagcggcgagcttccacatccgagccctggtcccacgctccagcggctcatggtcgtcggcagctccttgctcc
taacagtggaggccagacttaggcacagcacaatgccaccaccaccagtggtgcccgcacaaggccgtggcggtaggg
tatgtgtctgaaaatgagctcggagattgggctcgaccgctgacgcagatggaagacttaaggcagcggcagaaga
agatgcaggcagctgagttgttgtattctgataagagtgcagaggaactcccgttgcgggtgctgttaacgggtggag
gcagtgatctgagcagactcgttgcgctgcgcgccaccagacataatagctgacagactaacagactgttc
ctttccatgggtcttttctgcagtcaccgtcgtcgcacccatgagcccaaggacctgaccccttctgacaa
ccctgtggctgctcctgggcatagcagagtgcttagagtgcgggcccagggaatgctgaggttcatcaacgtgaa
caccccccgagcgtgctacgacttcaagatgtgcaaccggttaccggtggccctgagatgccccgacggcgaagt
gtgctacagccccgaaaaaccgcccagatccggggcatcgtgaccaccatgaccacagcctgaccggcaggtgg
tgcacaacaagctgaccagctgcaactacaaccccctgtacctggaagccgacggccggatcagatgcggcaaagt
aacgacaaggcccagtaacctgctgggagccgcccgaagcgtgccctaccggtggatcaacctggaatacgacaagat
caccggatcgtgggctggaccagtaacctggaaagcgtgaagaagcacaagcggctggacgtgtgcagagccaaga
tgggctacatgctgcagtgataatctagaaagccatggataccgactccactacgcttagagctcgtgatcagcc
tcgactgtccttctagtgtccagccatcgttggttggccctccccgtgccttccctgaccctggaaggtgccac
tcccactgtcctttcctaataaaaatgaggaattgcacgcattgctgagtaggtgtcattctattctggggggtg
gggtgggagcaggacagcaagggggaggattgggaagacaatagcaggggggtgggccaagaactccagatgagatc
cccgcgtggaggatcatccagccggcgtcccggaaaaacgattccgaagcccaacctttcatagaaggcggcggtgg
aatcgaaatctcgtgatggcaggttgggctcgttggcggcatttccgaaccccagagtcccgtcagaagaact
cgtcaagaaggcagatagaaggcagatgcgctgcgaatcgggagcggcgataccgtaagcagaggaagcggtcagcc
cattcggcccaagctcttcagcaatatcacgggtagccaacgctatgtcctgatagcggctccgccaaccccagccg
gccacagtcgatgaatccagaaaagcggccattttccaccatgatattcggcaagcaggcatcgccatgggtcacga
cgagatcctcgccgtcgggcatgcgcgccttgagcctggcgaacagttcggctggcgcgagccccgatgctcttcg
tccagatcatcctgatcgacaagaccggcttccatccgagtagctgctcgtcagatgcttccgcttgggtggc
gaatgggaggtgagccgatcaagcgtatgcagccgcccagatgcatagcctatgagcctatggtactttctcggcaggag
caaggtgagatgacagagatcctgccccgcctccccaatagcagccagctccttcccgtcagtgacaacg
tcgagcacagctgcgcaaggaacgcccgtcgtggccaacgatagccgcgctgcctcgtcctcagttcattcag
ggcaccggacaggtcggctttgacaaaaagaaccgggcccctgcgctgacagccggaacacggcggcatcagagc
agccgattgtctgttgtgcccagtcatagcccgaatagcctctccacccaagcggccggagaacctgctgcaatcca
tcttgttcaatcatgcgaaacgatcctcatcctgtctcttgatcagatcttgatcccctgcgccatcagatccttgg
cggcaagaaagccatccagtttactttgcagggcttcccaccttaccagagggcgcccagctggcaattccgggt
cgcttgcgtccataaaaaccgcccagctctagctatcgccatgtaagcccactgcaagctacctgcttctcttggc
cttgcgttttcccttgtccagatagcccagtagctgacattcatccggggtcagcaccgtttctgcggactggctt
ctacgtgttccgcttcccttagcagcccttgcgcctgagtgcttgcggcagcgtgaagctaatcattggttaaat
tttgttaaatcagctcattttttaaccaataggccgaaatcggcaaaatcccttataaatcaaaaagaatagcccag
atagggttagtggttccagtttggacaagagtcactattaagaacgctggactccaacgtcaaaggcgaaa
aacctctatcagggcgatggccggatcagcttatcggtgtgaaataccgcacagatgcgtaaggagaaaaataccg
catcaggcgtcttccgcttccctcgtcactgactcgtcgcgctcggctcgttccgctgcggcagcggatcagctc
actcaaaggcggtaatacggttatccacagaatcaggggataacgcaggaaagaacatgtgagcaaaaaggccagcaa
aaggccaggaaccgtaaaaaggccgcttgcgtggcgtttttccataggctccgccccctgacgagcatcaaaaaa
tcgacgctcaagtgcagaggtggcgaacccgacaggactataaagataccaggcgtttccccctggaagctccctcg
tgcgctcctcgttccgacctgcccgttaccggataacctgtccgcctttctccctcgggaagcgtggcgcttct
catagctcacgctgtaggtatctcagttcgggtgtaggtcgttccgctccaagctgggctgtgtgcaagaacccccgt
tcagcccagaccgctgcgcttattccggtaactatcgtcttgagtccaacccggtaagacacgacttatcgccactgg
cagcagccactggtaacaggtatgacagagcaggtatgtaggcgggtgctacagagttcttgaagtgggtggcctaac
tacggctacactagaaggacagatatttggatctgcgctcgtcgtgaagccagttaccctcggaaaaagagttggtag
ctcttgatccggcaaaacaaccaccgctggtagcgtgggttttttggtttgaagcagcagattacgcgcagaaaaa
aaggatctcaagaagatcctttgatcttttctactgaacgggtgatccccaccggaattgcg

SEQ ID NO: 27 (una construcción que codifica pUL130 de longitud completa)

ES 2 753 138 T3

gccgcggaatttcgactctaggccattgcatacgttgatctatatcataaatgtacatttatattggctcatgtc
caatatgaccgccatggtgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacgggggcattagttcatagc
ccataatggagttccgcggttacataacttacggtaaatggccgcctggctgaccgccaacgacccccgccatt
gacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttac
ggtaaactgccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgcccaagtccgccccctattgacgtcaatgacggtaa

ES 2 753 138 T3

tggcccgcctggcattatgccagtagacatgaccttacgggactttcctacttggcagtagacatctacgtattagtcac
cgctattaccatgggtgatgacgggttttggcagtagacacaaatggggcgtggatagcgggttgactcacggggatttccaa
gtctccacccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccacaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtgaataac
cccgccccgttgacgcaaatgggaggttagcgtgtacgggtggaggtctatataagcagagctcgtttagtgaaccg
tcagatcgctggagacgcatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctccgcgcc
gggaacgggtgacattggaacgaggattccccgtgccaagagttagcgttaagtaccgctatagactctataggcacacc
cctttggctcttatgcatgctatactgtttttggcttggggcctatacaccctccttctatgctatagggtgatg
gtatagcttagcctatagggtgtgggttattgaccattattgaccactcccctattggtagcagatactttccattact
aatccataacatggctctttgccacaactatctctattggctatagccaatactctgtccttcagagactgacacg
gactctgtatttttacaggatggggtcccatttattttacaaaattcacatatacaacaacgcccgtccccgtgcc
cgcagtttttattaaacatagcgtgggatctccacgcgaatctcgggtacgtgttccggacatgggctcttctccgg
tagcggcggagcttccacatccgagccctgggtccatgctccagcgggtcatggctcgtcggcagctccttgctcc
taacagtggaggccagacttaggcacagcacaatgcccaccaccagctgtgcccacaaggccgtggcggtaggg
tatgtgtctgaaaatgagctcggagattgggctcgcaccgctgacgcagatggaagacttaaggcagcggcagaaga
agatgtagcagcagctgagttgttattctgataagagtagcagaggttaactcccgttgcgggtgctgttaacgggtggagg
gcagtgtagtctgagcagtagctgttctgtcgcgcgcgcccaccagacataatagctgacagactaacagactgttc
ctttccatgggtcttttctgcagtcaccgtcgtcgcagcgcaccatgtctgaggctgtctgtgagacaccacttccact
gctgtgtgtgtgtgcccgtgtggccacccttctgtgcccagcccttgagaccctgaccgccaaccagaaccct
agcccccttgggtccaagctgacctacagcaagccccacgacgcccaccttctactgcccctttctgtacccccag
cctcccagaagccccctgcagttcagcggcttccagagagtggtccaccggccctgagtgcccgaacgagacactgt
acctgctgtacaacggggagggccagacactgggtggagcggagcagcacctgggtgaaaaagtgatctgggtatctg
agcggccggaaccagaccatctctgcagcggatgccagaaccgcccagcaagcccagcagcggcaacgtgagatcag
cgtggaggacgcaaaaatcttcggcgccacatgggtgcccacagaccagcaagctgctgagatctcgtgggtcaacgacg
gcaccagatatcagatgtcgtgatgaaagctggaaagctgggcccacgtgttccgggactactccgtgagcttccag
gtccggctgaccttaccgaggccaacaaccagacctacaccttctgcaccaccccaacctgatcgtgtgataatc
tagaaagccatggatctggatccactacgcgttagagctcgtgatcagcctcagctgtgcttctagttgccagc
catctgtgttttggccctccccgtgcttcttgcacctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaaat
gaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctatcttctgggggtgggggtggggcaggacagcaaggggga
ggattgggaagacaatagcaggggggtggcgaaagaactccagcatgagatccccgcgtggaggatcatccagccg
gcgtcccggaaaacgattccgaagcccaccttctatagaaggcggcggtggaatcgaaatctcgtgatggcaggtt
ggcgctcgtctgggtcgggtcatttccgaaccccagagctcccgtcagaagaactcgtcaagaaggcagatagaaggcag
gcgctgcgaatcgggagcggcgataccgtaaaacacgaggaagcgggtcagcccattcgcgcgaagctcttcagcaa
tatcagggtagccaaacgctatgtcctgatagcggctccgcccaccccagcggccacagctcagatgaaatccagaaaag
cggccattttccacatgatattcggcaagcagcagctcgcctatgggtcagcagagatctcgcgcgtcgggtagc
cgccttgagcctggcgaacagttcggctggcgcgagcccctgatgcttctcgtccagatcatcctgatcgacaagac
cggcttccatccagtagcgtgctcgtcgtcagatggttctcgttgggtggaatgggcaggttagccggatcaagc
gtatgacgcccgcgcatgcatcagccatgatggatactttctcggcaggagcaaggtgagatgacaggagatcctg
ccccggcacttgcaccaatagcagccagctccttcccgttccagtgacaacgctcagcagctgcgcaaggaacgc
ccgtcgtggccagccagatagccgcgctgctcgtcctcgtcagttcattcagggcaccggcagaggtcggcttgaca
aaaagaaccgggcccctgcgctgacagcccgaacacggcggcatcagagcagccgattgtctgttgtgccagtc
atagccgaatagcctctccaccaagcggccggagaacctgctgcaatccatcttgttcaatcatgcaaaacgac
ctcatcctgtctcttgatcagatcttgatcccctgcccacatcagatccttggcggcaagaagccatccagtttact
ttgagggttcccaaccttaccagagggcggcccagctggcaattccgggtcgttctgtgtccataaaaaccgccc
gtcagctatcgcacatgtaagccttccctcggcaagcagctccttctcttcttgcgcttgcgtttcccttgcagatag
cccagtagctgacattcatccgggtcagcaccgttctcgggactggcttctcagctgttccgcttcccttagcag
cccttgcgcccctgagtgcttgcggcagcgtgaaagctaatcattggttaaatttttgttaaatcagctcatttttaa
ccaataggccgaaatcggcaaaaatcccttataaatcaaaagaatagcccagatagggttaggtgttgttccagttt
ggaacaagagttccactatataagaacgtggactccaacgtcaaaagggcgaaaaccgtctatcagggcgatggccgg
atcagcttatgcgggtgtgaaataccgcacagatgcgttaaggagaaaataccgcatcaggcgccttccgcttccctg
ctactgactcgtcgcgctcggctcgttccggctgcccgcagcgggtatcagctcactcaaaaggcggtaatacggttatc
cacagaatcaggggataacgcaggaaagaacatgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaaggccg
cgttgcgtggcgtttttccataggctccgccccctgacgagcatcacaanaatcgacgctcaagtcagaggtggcga
aaccgacagactataaagataaccaggcgtttccccctggaagctcctcgtgctcctcgttccgaccttccg
gcttaccggataacctgtccgcttctccttccggaagcgtggcgcttctctatagctcagctgtagctcagctatctca
gttccgggtgtaggtcgttccgctccaagctgggctgtgtgcaagacccccggttccagcccagcctgagccttatcc
ggtaactatcgtcttgagttccaaccggtaagacacgacttatcggcactggcagcagccactggtaacaggattag
cagagcaggtatgtaggcgggtgctacagagttcttgaaagtggtggcctaactacggctacactagaaggacagtat
ttggatctgcgctctgctgaagccagttacctcggaaaaagagttggtagctcttgatccggcaaaacaaccacc
gctggtagcgggtgggtttttgttggaaagcagattacgcgcagaaaaaaggatctcaagaagatcctttgat
cttttctactgaacgggtgatccccaccggaattgcg

SEQ ID NO: 28 (una construcción que codifica pUL131A de longitud completa)

gccgcggaatttcgactctagggcattgcatacgttgatctatatacataatgtacatttatattggctcatgtc
caatatgaccgcatggtgacattgattattgactagttattaatagtaatacaattacggggtcattagttcatagc
ccatataatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggccccgctggctgaccgcccacgacccccgccatt
gacgtcaataatgacgtatggtcccatagtaacgccaataggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttac
ggtaactgcccacttggcagtagatcaagtgtatcatatgccaagtccgccccctattgacgtcaatgacggtaaa
tggccccgctggcattatgcccagtagatgacctacgggactttcctacttggcagtagatctacgtattagtc
cgctattaccatgggtgatgcggttttggcagtagaccaatggcggtggatagcggtttgactcacggggatttccaa
gtctccacccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtataaac
cccgccccgttgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacgggtgggaggtctatataagcagagctcgttttagtgaaccg
tcagatcgctggagacgccaatccacgctgttttgacctcatagaagacaccgggaccgacccagcctccgcgcc
gggaacgggtgacattggaacgcgattccccgctgccaagtagcagtaagtaccgctatagactctatagggcacc
cctttggctcttatgcatgctatactgtttttggcttggggcctatacacccccgcttcccttatgctataggtgatg
gtatagcttagcctataggtgtgggttattgaccattattgaccactcccctattgggtgacgatactttccattact
aatccataacatggctctttgcccacaactatctctattggctatagccaatactctgtccttcagagactgacag
gactctgtattttacaggatgggggtcccatttattttacaaattcacatatacaacaacgcccgtccccgtgcc
cgcagtttttataaacatagcgtgggatctccacgcaatctcgggtacgtgttccggacatgggctcttctccgg
tagcggcggagctccacatccgagccctggtcccacgtccacggcctcatggctcgctcggcagctccttgcctc
taacagtggaggccagacttaggcacagcacaatgccaccaccaccagtggtgcgcacaaggcgtggcggtaggg
tatgtgtctgaaaatgagctcggagattgggctcgcaccgctgacgcagatggaagacttaaggcagcggcagaaga
agatgacggcagctgagttggtgattctgataagagtcagaggttaactcccgttgcgggtgctgttaacgggtggag
gcagtgatgtgagcagtagctcgttgcctgcgcgcgcgcaccaacagacataatagctgacagactaacagactgttc
ctttccatgggtctttctgcagtcaccgtcgtcgcacccatgcccagctgctgagagtggtgctgtccggtgccc
tgtgtgcggtggtgctgggcccagtgccagagagagacagccgagaagaacgactactaccgggtgccccactactgg
gatgctgcagcagagccctgcccagaccagaccggtaaaaaacgtggagcagctcgtggacctgacctgaacta
ccactacgacgcccagccacggcctggacaacttcgacgtgctgaagcggatcaacgtgaccgaggtgtccctgctga
tcagcagcttccggcggcagaacagaagaggcggcaccacaacagcggaccacctcaacgcgctggtctctggcc
cctcacgccagatccctggaattcagcgtgcccgtgttcgccaactgataatctagaaagccatggatatacggatcc
actacgcttagagctcgtgatcagcctcagctgtgccttctagttgcccagccatctgttgtttgccccctccccg
tgcttccctgacctggaaggtgcccactcccactgtcctttcctaataaaaatgaggaaatgcatcgcattgtctg
agttaggtgtcattctattctgggggggtgggggtggggcaggacagcaagggggaggatgggaagacaatagcagggg
ggtggcgaagaactccagcagtagatccccgctgtaggtagcatccagcggcgtccccgaaaacgattccgaag
cccaaccttccatagaagggcgggtggaatcgaatctcgtgtagcaggttgggctgctgctgctcggctcatttc
gaaccccagagtcggctcagaagaactcgtcaagaaggcagtagaaggcagtagcgtgcaatcgggagcggcgat
accgtaaacgacgaggaagcggctcagcccatttcgcccgaagctcttcagcaatatacgggttagccaacgctatgt
cctgatagcgtccgcccaccccagcggccacagtcgatgaatccagaaaagcggccattttccaccatgatattc
ggcaagcaggcatcgccatgggtcaccgacgagatcctcggcgtcgggcatgcccgccttgagcctggcgaacagttc
ggctggcgcgagccccctgatgctcttcgtccagatcaatcctgatcgacaagaccggcttccatccgagtagctgctc
gctcagtagcagatgtttcgttgggtggtcgaatgggcaggttagccggatcaagcgtatgacgcccgcattgcatca
gccatgatggatactttctcggcaggagcaaggtgagatgacaggagatcctgccccggcacttcgcccataagcag
ccagtccttcccgttccagtgacaacgtcagcagcagctgcccaggaacgcccgtcgtggccagccagatagcc
gcgctgcctcgtcctgcagttcattcagggcaccggcaggtcggcttgacaaaaagaacggggcgcctcgtcgtc
gacagccggaacacgagcagtagcagtagcagcagctgtctgttggccagtagcagcagtagccttccaccoca
agcggccggagaacctgctgcaatccatcttgttcaatcatgcaaacgtagcctcatcctgtctcttgatcagatc
ttgatccccctgcgccatcagatccttggcggcaagaagccatccagtttactttgacgggcttcccaaccttacc
gagggcggcccagctggcaattccgggttcgcttgcgtgtccataaaaaccgcccagctctagctatcgccatgtaagccc
actgcaagctacctgctttctcttggcgttgcgtttccctgtccagatagcccagtagctgacattcatccggg
gtcagcaccgcttctgcggactggctttctacgtgttccgcttcccttagcagcccttgcgccctgagtgcttgcgg
cagcgtgaagctaatcatggttaaattttgttaaatacagctcattttttaaccaataggccgaaatcggcaaaat
cccttataaatcaaaagaatagcccagatagggttgagtggttccagtttggacaagagtcactatataaaga
acgtggactccaacgtaaaagggcgaaaaaccgctctatcagggcagtagggcggatcagcttatgctgtgaaatc
cgcacagatgctgaaggagaaaaatccgcatcagggcctctccgcttccctcgtcactgactcgtcgtcgtcgtc
gttcggctgcggcagcggtagcagctcactcaaaagcggtaatacgggttatccacagaatcaggggataacgcagg
aaagaacatgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaaggccgcttgcgtggcgtttttccataggc
tccgccccctgacgagcatcacaaaaatcgacgctcaagtcagaggtggcgaaaccggacaggactataaagatc
caggcgtttccccctggaagctccctcgtgctcctcgttccgacccctgcccgttaccggatacctgtccgctt
tctccctcgggaagcgtggcgctttctcatagctcacgctgtaggtatctcagttcgggtgtaggtcgttgcctca
agctgggctgtgtgcaacgaaccccccttcagcccagcgtgccccttatccggtaactatcgtcttgagccaac
ccgtaagacacgacttatcgccactggcagcagccactggtaacaggattagcagagcaggtatgttaggcgggtgc
tacagagttcttgaagtgggtggcctaactacggctacactagaaggacagtatattgggtatctgcgctcgtggaagc
cagttaccttcggaaaaagagttggtagctcttgatccggcaaaaaaccaccgctggtagcgggtgggttttttgg
tgcaagcagcagattacgcgcagaaaaaaggatctcaagaagatcctttgatctttctactgaacgggtgatcccc
accggaattgcg

SEQ ID NO: 29 (proteína gH madura que consiste en los restos de aminoácidos 24-715 de la SEQ ID NO: 1)

RYGAEAVSEPLDKAFHLLLNTYGRPIRFLRENTTQCTYNSSLRNSTVVRENAISFNFFQSYNQYVVFHMPRCLFAGP
LAEQFLNQVDLTETLERYQQRNLNTYALVSKDLASYRSFSQQLKAQDSLGEQPTTVPPPIDLSIPHVWMPQTTPHGW
TESHTTSGLHRPHFNQTCILFDGHDLLFSTVTPCLHQGFYLIDELRYVKITLTEDFFVVTVSIDDDTPMLLI FGHLP
RVLFKAPYQRDNFILRQTEKHELLVLVKKDQLNRHSYLKDPDFLDAALDFNYLDLSALLRNSFHRYAVDVLKSGRCQ
MLDRRTVEMAFAYALALFAAARQEEAGAQVSVPRALDRQAALLQIQEFMITCLSQTTPRRTLLLYPTAVDLAKRALW
TPNQITDITSLVRLVYILSKQNQQHLIPQWALRQIADFALKLHKTHLASFLSAFARQELYLMGSLVHSMVLVHTTERR
EIFIVETGLCSLAELSHFTQLLAHPHHEYLSLDYTPCSSSGRRDHSLERLTRLFPDATVPATVPAALSILSTMQPST
LETFPDLFCLPLGESFSALTVSEHVSIVTNQYLIKGISYPVSTTVVGQSLIITQTDSTKCELTRNMHTTHSITVA
LNI SLENCAFCQSALLEYDDTQGVINIMYMHSDVDLFDALDPYNEVVVSSPRTHYLMLLKNGTVLEVTDVVVDATD

SEQ ID NO: 30 (proteína gH madura que comprende las SEQ ID NOs: 29 y 5)

RYGAEAVSEPLDKAFHLLLNTYGRPIRFLRENTTQCTYNSSLRNSTVVRENAISFNFFQSYNQYVVFHMPRCLFAGP
LAEQFLNQVDLTETLERYQQRNLNTYALVSKDLASYRSFSQQLKAQDSLGEQPTTVPPPIDLSIPHVWMPQTTPHGW
TESHTTSGLHRPHFNQTCILFDGHDLLFSTVTPCLHQGFYLIDELRYVKITLTEDFFVVTVSIDDDTPMLLI FGHLP
RVLFKAPYQRDNFILRQTEKHELLVLVKKDQLNRHSYLKDPDFLDAALDFNYLDLSALLRNSFHRYAVDVLKSGRCQ
MLDRRTVEMAFAYALALFAAARQEEAGAQVSVPRALDRQAALLQIQEFMITCLSQTTPRRTLLLYPTAVDLAKRALW
TPNQITDITSLVRLVYILSKQNQQHLIPQWALRQIADFALKLHKTHLASFLSAFARQELYLMGSLVHSMVLVHTTERR
EIFIVETGLCSLAELSHFTQLLAHPHHEYLSLDYTPCSSSGRRDHSLERLTRLFPDATVPATVPAALSILSTMQPST
LETFPDLFCLPLGESFSALTVSEHVSIVTNQYLIKGISYPVSTTVVGQSLIITQTDSTKCELTRNMHTTHSITVA
LNI SLENCAFCQSALLEYDDTQGVINIMYMHSDVDLFDALDPYNEVVVSSPRTHYLMLLKNGTVLEVTDVVVDATD
TKLGPEQKLI SEEDLNSAVDHHHHHH

5 SEQ ID NO: 31 (proteína gL madura que consiste en los restos de aminoácidos 31-278 de la SEQ ID NO: 7)

AAVSVAPTAAEKVPAECPPELRRCLLGEVFEQDKEYESWLRPLVNVTVGRDGPLSQLIRYRVPVTPPEAANSVLLDEAFLD
TLALLYNPDQLRALLTLLSSDTAPRWMTVMRGYSECGDGS PAVYTCVDDLCRGYDLTRLSYGRSIFTEHVLGFELV
PPSLFNVVVAIRNEATRTRNAVRLPVSTAAAPEGITLFYGLYNVAVKEFCRLRHQLDPLLRHLDDKYYAGLPPELKQTR
VNLPAHSRYGPQAVDAR

SEQ ID NO: 32 (proteína gO madura que consiste en los restos de aminoácidos 31-472 de la SEQ ID NO: 10)

CNVLVNSRGTTRRSWPYTVLSYRGKEILKKQKEDILKRLMSTSSDGYRFLMYPSSQKFAHIAIVI SMDKFPQDYILAGPI
RNDSTHMFDFYSTQLRPAKYVYSEYNHTAHKITLRPPPCGTVPSMNCLSEMLNVSKRNDTGEKGCNFTTFNPM
FFNVPRWNTKLYIGSNKVNVDSTIYFLGLTALLRYAQRNCTRSFYLVNAMSRLFRVPKYINGTKLKNTMRKLKR
KQALVKEQPQKKNKKSQSTTTPYLSYTTSTAFNVTTNVTYSATAAVTRVATSTTGYPDSNFMKSIMATQLRDLATW
VYTTLRYRNEPFCKPDRNRATVSEFMKNTHVLIRNETPYTIYGLTDMSSLYNETMSVENETASDNNETTPTSPSTR
FQRTFIDPLWDYLDLFLDKIRNFSLQLPAYGNLTPPEHRAANLSTLNSLWWSQ

10 SEQ ID NO: 33 (proteína pUL128 madura que consiste en los restos de aminoácidos 28-171 de la SEQ ID NO: 14 y 15)

EECFEINVNHPPERCYDFKMCNRFTVALRCPDGEVCYSPEKTAEIRGIVTMTTHSLTRQVVHNKLTSCNYNPLYLE
ADGRIRCGKVNDAQYLLGAAGSVPYRWINLEYDKITRIVGLDQYLESVKKHKRLDVCRAKMGYMLQ

SEQ ID NO: 34 (proteína pUL130 madura que consiste en los restos de aminoácidos 26-214 de la SEQ ID NO: 16)

SPWSTLTANQNPSPPWSKLTYSKPHDAATFYCPFLYSPPPRSPLQFSGFQRVSTGPECRNETLYLLYNREGQTLVER
SSTWVKKVIWYLSGRNQTILQRMPTASKPSDGNVQISVEDAKIFGAHMVVKQTKLLRFVVDNGTRYQMCVMKLESW
AHVFRDYSVSFQVRLTFTEANNQTYTFCTHPNLIV

15 SEQ ID NO: 35 (proteína pUL131A madura que consiste en los restos de aminoácidos 19-129 de la SEQ ID NO: 18 y SEQ ID NO: 19)

QCQRETAEKNDYRVPHYWDACSRLPDQTRYKYVEQLVDLTLNYHYDASHGLDNFDVLKRINVTEVSLIISDFRRQ
NRRGGTNKRITFNAAGSLAPHARSLEFSVRLFAN

SEQ ID NO: 36 (proteína gB madura que consiste en los restos de aminoácidos 23-907 de la SEQ ID NO: 21)

VSSSTRGTSATHSHSSHTTSAHRSRSGSVSQRVTSSTQTVSHGVNETIYNTTLKYGDVVGVTTKYPYRVCSMAQG
 TDLIRFERNIVCTSMKPINEDLDEGIMVVYKRNIVAHTFKVRVYQKVLTFRRSYAYIHTTYLLGSNTEYVAPPMEI
 HHINSHSQCYSSYSRVIAGTVFVAYHRDSYENKTMQLMPDDYSNTHSTRYVTVKDQWHSRGSWLYRETCNLNCMVT

ITTARSKYPYHFFATSTGDVVDISPFIYNGTNRNASYFGENADKFFIFPNYTIIVSDFGRPNNALETHRLVAFLEAD
 VISWDIQDEKNVTCQLTFWEASERTIRSEAEADSYHFSSAKMTATFLSKKQEVNMSDSDALDCVRDEAINKLQOIFNTS
 YNQTYEKYGNVSVFETTGLVVFVWQGIKQKSLVELERLANRSSNLNTHNRTRKSTDGNNATHLSNMEVHNLVYAQL
 QFTYDTLRGYINRALAQIAEAWCVDQRRTLEVFKELSKINPSAILSAIYNKPIAARFMGDVGLASCVTINQTSVKV
 LRDMNVKESPGRCYSRPVVI FNFANSSVYQYQLGEDNEILLGNHRTEECQLPSLKIFIAGNSAYEYVDYLFKRMID
 LSSI STVDSMIALDIDPLENTDFRVLELYSQKELRSSNVFDLEEIMREFNSYKQRVKYVEDKVVDPLPPYLKGLDDL
 MSGGLGAAGKAVGVAIGAVGGAVASVVEGVATFLKNPFGAFTIILVAIAVVIITYLIYTRQRRLCTQPLQNLFPYLV
 ADGTTVTSGSTKDTSLQAPPSYEEVNSGRKGPFPSSDASTAAPPYTNEQAYQMLLALARLDAEQRAQQNGTDSL
 DGRTGTQDKGQKPNLLDRLRHRKNGYRHLKDSDEEENV

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> NOVARTIS AG
- <120> COMPLEJOS DE PROTEÍNAS DE CITOMEGALOVIRUS
- 5 <130> PAT054805-WO-PCT
- <140>
- <141> 28/06/2013
- <150> US 61/668.975
- <151> 06/07/2012
- 10 <150> US 61/770.257
- <151> 27/02/2013
- <160> 36
- <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- 15 <211> 742
- <212> PRT
- <213> Citomegalovirus humano, cepa Merlin
- <400> 1

ES 2 753 138 T3

Met Arg Pro Gly Leu Pro Ser Tyr Leu Ile Ile Leu Ala Val Cys Leu
 1 5 10 15

Phe Ser His Leu Leu Ser Ser Arg Tyr Gly Ala Glu Ala Val Ser Glu
 20 25 30

Pro Leu Asp Lys Ala Phe His Leu Leu Leu Asn Thr Tyr Gly Arg Pro
 35 40 45

Ile Arg Phe Leu Arg Glu Asn Thr Thr Gln Cys Thr Tyr Asn Ser Ser
 50 55 60

Leu Arg Asn Ser Thr Val Val Arg Glu Asn Ala Ile Ser Phe Asn Phe
 65 70 75 80

Phe Gln Ser Tyr Asn Gln Tyr Tyr Val Phe His Met Pro Arg Cys Leu
 85 90 95

Phe Ala Gly Pro Leu Ala Glu Gln Phe Leu Asn Gln Val Asp Leu Thr
 100 105 110

Glu Thr Leu Glu Arg Tyr Gln Gln Arg Leu Asn Thr Tyr Ala Leu Val
 115 120 125

Ser Lys Asp Leu Ala Ser Tyr Arg Ser Phe Ser Gln Gln Leu Lys Ala
 130 135 140

ES 2 753 138 T3

Gln Asp Ser Leu Gly Glu Gln Pro Thr Thr Val Pro Pro Pro Ile Asp
 145 150 155 160

Leu Ser Ile Pro His Val Trp Met Pro Pro Gln Thr Thr Pro His Gly
 165 170 175

Trp Thr Glu Ser His Thr Thr Ser Gly Leu His Arg Pro His Phe Asn
 180 185 190

Gln Thr Cys Ile Leu Phe Asp Gly His Asp Leu Leu Phe Ser Thr Val
 195 200 205

Thr Pro Cys Leu His Gln Gly Phe Tyr Leu Ile Asp Glu Leu Arg Tyr
 210 215 220

Val Lys Ile Thr Leu Thr Glu Asp Phe Phe Val Val Thr Val Ser Ile
 225 230 235 240

Asp Asp Asp Thr Pro Met Leu Leu Ile Phe Gly His Leu Pro Arg Val
 245 250 255

Leu Phe Lys Ala Pro Tyr Gln Arg Asp Asn Phe Ile Leu Arg Gln Thr
 260 265 270

Glu Lys His Glu Leu Leu Val Leu Val Lys Lys Asp Gln Leu Asn Arg
 275 280 285

His Ser Tyr Leu Lys Asp Pro Asp Phe Leu Asp Ala Ala Leu Asp Phe
 290 295 300

Asn Tyr Leu Asp Leu Ser Ala Leu Leu Arg Asn Ser Phe His Arg Tyr
 305 310 315 320

Ala Val Asp Val Leu Lys Ser Gly Arg Cys Gln Met Leu Asp Arg Arg
 325 330 335

Thr Val Glu Met Ala Phe Ala Tyr Ala Leu Ala Leu Phe Ala Ala Ala
 340 345 350

Arg Gln Glu Glu Ala Gly Ala Gln Val Ser Val Pro Arg Ala Leu Asp
 355 360 365

Arg Gln Ala Ala Leu Leu Gln Ile Gln Glu Phe Met Ile Thr Cys Leu
 370 375 380

Ser Gln Thr Pro Pro Arg Thr Thr Leu Leu Leu Tyr Pro Thr Ala Val
 385 390 395 400

ES 2 753 138 T3

Asp Leu Ala Lys Arg Ala Leu Trp Thr Pro Asn Gln Ile Thr Asp Ile
 405 410 415
 Thr Ser Leu Val Arg Leu Val Tyr Ile Leu Ser Lys Gln Asn Gln Gln
 420 425 430
 His Leu Ile Pro Gln Trp Ala Leu Arg Gln Ile Ala Asp Phe Ala Leu
 435 440 445
 Lys Leu His Lys Thr His Leu Ala Ser Phe Leu Ser Ala Phe Ala Arg
 450 455 460
 Gln Glu Leu Tyr Leu Met Gly Ser Leu Val His Ser Met Leu Val His
 465 470 475 480
 Thr Thr Glu Arg Arg Glu Ile Phe Ile Val Glu Thr Gly Leu Cys Ser
 485 490 495
 Leu Ala Glu Leu Ser His Phe Thr Gln Leu Leu Ala His Pro His His
 500 505 510
 Glu Tyr Leu Ser Asp Leu Tyr Thr Pro Cys Ser Ser Ser Gly Arg Arg
 515 520 525
 Asp His Ser Leu Glu Arg Leu Thr Arg Leu Phe Pro Asp Ala Thr Val
 530 535 540
 Pro Ala Thr Val Pro Ala Ala Leu Ser Ile Leu Ser Thr Met Gln Pro
 545 550 555 560
 Ser Thr Leu Glu Thr Phe Pro Asp Leu Phe Cys Leu Pro Leu Gly Glu
 565 570 575
 Ser Phe Ser Ala Leu Thr Val Ser Glu His Val Ser Tyr Ile Val Thr
 580 585 590
 Asn Gln Tyr Leu Ile Lys Gly Ile Ser Tyr Pro Val Ser Thr Thr Val
 595 600 605
 Val Gly Gln Ser Leu Ile Ile Thr Gln Thr Asp Ser Gln Thr Lys Cys
 610 615 620
 Glu Leu Thr Arg Asn Met His Thr Thr His Ser Ile Thr Val Ala Leu
 625 630 635 640
 Asn Ile Ser Leu Glu Asn Cys Ala Phe Cys Gln Ser Ala Leu Leu Glu

ES 2 753 138 T3

				645						650						655
Tyr	Asp	Asp	Thr	Gln	Gly	Val	Ile	Asn	Ile	Met	Tyr	Met	His	Asp	Ser	
			660					665					670			
Asp	Asp	Val	Leu	Phe	Ala	Leu	Asp	Pro	Tyr	Asn	Glu	Val	Val	Val	Ser	
		675					680					685				
Ser	Pro	Arg	Thr	His	Tyr	Leu	Met	Leu	Leu	Lys	Asn	Gly	Thr	Val	Leu	
	690					695					700					
Glu	Val	Thr	Asp	Val	Val	Val	Asp	Ala	Thr	Asp	Ser	Arg	Leu	Leu	Met	
705					710					715					720	
Met	Ser	Val	Tyr	Ala	Leu	Ser	Ala	Ile	Ile	Gly	Ile	Tyr	Leu	Leu	Tyr	
				725					730						735	
Arg	Met	Leu	Lys	Thr	Cys											
			740													

<210> 2
 <211> 742
 <212> PRT
 <213> Citomegalovirus humano, cepa Towne

5

<400> 2

Met	Arg	Pro	Gly	Leu	Pro	Ser	Tyr	Leu	Ile	Val	Leu	Ala	Val	Cys	Leu
1				5					10					15	
Leu	Ser	His	Leu	Leu	Ser	Ser	Arg	Tyr	Gly	Ala	Glu	Ala	Ile	Ser	Glu
			20					25					30		
Pro	Leu	Asp	Lys	Ala	Phe	His	Leu	Leu	Leu	Asn	Thr	Tyr	Gly	Arg	Pro
		35					40					45			
Ile	Arg	Phe	Leu	Arg	Glu	Asn	Thr	Thr	Gln	Cys	Thr	Tyr	Asn	Ser	Ser
	50					55						60			
Leu	Arg	Asn	Ser	Thr	Val	Val	Arg	Glu	Asn	Ala	Ile	Ser	Phe	Asn	Phe
65					70					75					80
Phe	Gln	Ser	Tyr	Asn	Gln	Tyr	Tyr	Val	Phe	His	Met	Pro	Arg	Cys	Leu
				85					90					95	
Phe	Ala	Gly	Pro	Leu	Ala	Glu	Gln	Phe	Leu	Asn	Gln	Val	Asp	Leu	Thr
			100					105					110		
Glu	Thr	Leu	Glu	Arg	Tyr	Gln	Gln	Arg	Leu	Asn	Thr	Tyr	Ala	Leu	Val

ES 2 753 138 T3

115		120		125											
Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Ser	Tyr	Arg	Ser	Phe	Ser	Gln	Gln	Leu	Lys	Ala
	130					135					140				
Gln	Asp	Ser	Leu	Gly	Glu	Gln	Pro	Thr	Thr	Val	Pro	Pro	Pro	Ile	Asp
145					150					155					160
Leu	Ser	Ile	Pro	His	Val	Trp	Met	Pro	Pro	Gln	Thr	Thr	Pro	His	Gly
				165					170					175	
Trp	Thr	Glu	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gly	Leu	His	Arg	Pro	His	Phe	Asn
			180					185					190		
Gln	Thr	Cys	Ile	Leu	Phe	Asp	Gly	His	Asp	Leu	Leu	Phe	Ser	Thr	Val
		195					200					205			
Thr	Pro	Cys	Leu	His	Gln	Gly	Phe	Tyr	Leu	Ile	Asp	Glu	Leu	Arg	Tyr
	210					215					220				
Val	Lys	Ile	Thr	Leu	Thr	Glu	Asp	Phe	Phe	Val	Val	Thr	Val	Ser	Ile
225					230					235					240
Asp	Asp	Asp	Thr	Pro	Met	Leu	Leu	Ile	Phe	Gly	His	Leu	Pro	Arg	Val
				245					250					255	
Leu	Phe	Lys	Ala	Pro	Tyr	Gln	Arg	Asp	Asn	Phe	Ile	Leu	Arg	Gln	Thr
			260					265					270		
Glu	Lys	His	Glu	Leu	Leu	Val	Leu	Val	Lys	Lys	Asp	Gln	Leu	Asn	Arg
		275					280					285			
His	Ser	Tyr	Leu	Lys	Asp	Pro	Asp	Phe	Leu	Asp	Ala	Ala	Leu	Asp	Phe
	290					295					300				
Asn	Tyr	Leu	Asp	Leu	Ser	Ala	Leu	Leu	Arg	Asn	Ser	Phe	His	Arg	Tyr
305					310					315					320
Ala	Val	Asp	Val	Leu	Lys	Ser	Gly	Arg	Cys	Gln	Met	Leu	Asp	Arg	Arg
				325					330					335	
Thr	Val	Glu	Met	Ala	Phe	Ala	Tyr	Ala	Leu	Ala	Leu	Phe	Ala	Ala	Ala
			340					345					350		
Arg	Gln	Glu	Glu	Ala	Gly	Ala	Gln	Val	Ser	Val	Pro	Arg	Ala	Leu	Asp
		355					360					365			

ES 2 753 138 T3

Arg Gln Ala Ala Leu Leu Gln Ile Gln Glu Phe Met Ile Thr Cys Leu
 370 375 380

Ser Gln Thr Pro Pro Arg Thr Thr Leu Leu Leu Tyr Pro Thr Ala Val
 385 390 395 400

Asp Leu Ala Lys Arg Ala Leu Trp Thr Pro Asn Gln Ile Thr Asp Ile
 405 410 415

Thr Ser Leu Val Arg Leu Val Tyr Ile Leu Ser Lys Gln Asn Gln Gln
 420 425 430

His Leu Ile Pro Gln Trp Ala Leu Arg Gln Ile Ala Asp Phe Ala Leu
 435 440 445

Lys Leu His Lys Thr His Leu Ala Ser Phe Leu Ser Ala Phe Ala Arg
 450 455 460

Gln Glu Leu Tyr Leu Met Gly Ser Leu Val His Ser Met Leu Val His
 465 470 475 480

Thr Thr Glu Arg Arg Glu Ile Phe Ile Val Glu Thr Gly Leu Cys Ser
 485 490 495

Leu Ala Glu Leu Ser His Phe Thr Gln Leu Leu Ala His Pro His His
 500 505 510

Glu Tyr Leu Ser Asp Leu Tyr Thr Pro Cys Ser Ser Ser Gly Arg Arg
 515 520 525

Asp His Ser Leu Glu Arg Leu Thr Arg Leu Phe Pro Asp Ala Thr Val
 530 535 540

Pro Thr Thr Val Pro Ala Ala Leu Ser Ile Leu Ser Thr Met Gln Pro
 545 550 555 560

Ser Thr Leu Glu Thr Phe Pro Asp Leu Phe Cys Leu Pro Leu Gly Glu
 565 570 575

Ser Phe Ser Ala Leu Thr Val Ser Glu His Val Ser Tyr Val Val Thr
 580 585 590

Asn Gln Tyr Leu Ile Lys Gly Ile Ser Tyr Pro Val Ser Thr Thr Val
 595 600 605

Val Gly Gln Ser Leu Ile Ile Thr Gln Thr Asp Ser Gln Thr Lys Cys
 610 615 620

ES 2 753 138 T3

Glu Leu Thr Arg Asn Met His Thr Thr His Ser Ile Thr Ala Ala Leu
625 630 635 640

Asn Ile Ser Leu Glu Asn Cys Ala Phe Cys Gln Ser Ala Leu Leu Glu
645 650 655

Tyr Asp Asp Thr Gln Gly Val Ile Asn Ile Met Tyr Met His Asp Ser
660 665 670

Asp Asp Val Leu Phe Ala Leu Asp Pro Tyr Asn Glu Val Val Val Ser
675 680 685

Ser Pro Arg Thr His Tyr Leu Met Leu Leu Lys Asn Gly Thr Val Leu
690 695 700

Glu Val Thr Asp Val Val Val Asp Ala Thr Asp Ser Arg Leu Leu Met
705 710 715 720

Met Ser Val Tyr Ala Leu Ser Ala Ile Ile Gly Ile Tyr Leu Leu Tyr
725 730 735

Arg Met Leu Lys Thr Cys
740

<210> 3
<211> 743
<212> PRT
<213> Citomegalovirus humano, cepa AD169

5

<400> 3

Met Arg Pro Gly Leu Pro Pro Tyr Leu Thr Val Phe Thr Val Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Ser His Leu Pro Ser Gln Arg Tyr Gly Ala Asp Ala Ala Ser Glu
20 25 30

Ala Leu Asp Pro His Ala Phe His Leu Leu Leu Asn Thr Tyr Gly Arg
35 40 45

Pro Ile Arg Phe Leu Arg Glu Asn Thr Thr Gln Cys Thr Tyr Asn Ser
50 55 60

Ser Leu Arg Asn Ser Thr Val Val Arg Glu Asn Ala Ile Ser Phe Asn
65 70 75 80

Phe Phe Gln Ser Tyr Asn Gln Tyr Tyr Val Phe His Met Pro Arg Cys
85 90 95

ES 2 753 138 T3

Leu Phe Ala Gly Pro Leu Ala Glu Gln Phe Leu Asn Gln Val Asp Leu
 100 105 110

Thr Glu Thr Leu Glu Arg Tyr Gln Gln Arg Leu Asn Thr Tyr Ala Leu
 115 120 125

Val Ser Lys Asp Leu Ala Ser Tyr Arg Ser Phe Ser Gln Gln Leu Lys
 130 135 140

Ala Gln Asp Ser Leu Gly Gln Gln Pro Thr Thr Val Pro Pro Pro Ile
 145 150 155 160

Asp Leu Ser Ile Pro His Val Trp Met Pro Pro Gln Thr Thr Pro His
 165 170 175

Asp Trp Lys Gly Ser His Thr Thr Ser Gly Leu His Arg Pro His Phe
 180 185 190

Asn Gln Thr Cys Ile Leu Phe Asp Gly His Asp Leu Leu Phe Ser Thr
 195 200 205

Val Thr Pro Cys Leu His Gln Gly Phe Tyr Leu Met Asp Glu Leu Arg
 210 215 220

Tyr Val Lys Ile Thr Leu Thr Glu Asp Phe Phe Val Val Thr Val Ser
 225 230 235 240

Ile Asp Asp Asp Thr Pro Met Leu Leu Ile Phe Gly His Leu Pro Arg
 245 250 255

Val Leu Phe Lys Ala Pro Tyr Gln Arg Asp Asn Phe Ile Leu Arg Gln
 260 265 270

Thr Glu Lys His Glu Leu Leu Val Leu Val Lys Lys Ala Gln Leu Asn
 275 280 285

Arg His Ser Tyr Leu Lys Asp Ser Asp Phe Leu Asp Ala Ala Leu Asp
 290 295 300

Phe Asn Tyr Leu Asp Leu Ser Ala Leu Leu Arg Asn Ser Phe His Arg
 305 310 315 320

Tyr Ala Val Asp Val Leu Lys Ser Gly Arg Cys Gln Met Leu Asp Arg
 325 330 335

Arg Thr Val Glu Met Ala Phe Ala Tyr Ala Leu Ala Leu Phe Ala Ala
 340 345 350

ES 2 753 138 T3

Ala Arg Gln Glu Glu Ala Gly Thr Glu Ile Ser Ile Pro Arg Ala Leu
 355 360 365

Asp Arg Gln Ala Ala Leu Leu Gln Ile Gln Glu Phe Met Ile Thr Cys
 370 375 380

Leu Ser Gln Thr Pro Pro Arg Thr Thr Leu Leu Leu Tyr Pro Thr Ala
 385 390 395 400

Val Asp Leu Ala Lys Arg Ala Leu Trp Thr Pro Asp Gln Ile Thr Asp
 405 410 415

Ile Thr Ser Leu Val Arg Leu Val Tyr Ile Leu Ser Lys Gln Asn Gln
 420 425 430

Gln His Leu Ile Pro Gln Trp Ala Leu Arg Gln Ile Ala Asp Phe Ala
 435 440 445

Leu Gln Leu His Lys Thr His Leu Ala Ser Phe Leu Ser Ala Phe Ala
 450 455 460

Arg Gln Glu Leu Tyr Leu Met Gly Ser Leu Val His Ser Met Leu Val
 465 470 475 480

His Thr Thr Glu Arg Arg Glu Ile Phe Ile Val Glu Thr Gly Leu Cys
 485 490 495

Ser Leu Ala Glu Leu Ser His Phe Thr Gln Leu Leu Ala His Pro His
 500 505 510

His Glu Tyr Leu Ser Asp Leu Tyr Thr Pro Cys Ser Ser Ser Gly Arg
 515 520 525

Arg Asp His Ser Leu Glu Arg Leu Thr Arg Leu Phe Pro Asp Ala Thr
 530 535 540

Val Pro Ala Thr Val Pro Ala Ala Leu Ser Ile Leu Ser Thr Met Gln
 545 550 555 560

Pro Ser Thr Leu Glu Thr Phe Pro Asp Leu Phe Cys Leu Pro Leu Gly
 565 570 575

Glu Ser Phe Ser Ala Leu Thr Val Ser Glu His Val Ser Tyr Val Val
 580 585 590

Thr Asn Gln Tyr Leu Ile Lys Gly Ile Ser Tyr Pro Val Ser Thr Thr

ES 2 753 138 T3

595 600 605

Val Val Gly Gln Ser Leu Ile Ile Thr Gln Thr Asp Ser Gln Thr Lys
610 615 620

Cys Glu Leu Thr Arg Asn Met His Thr Thr His Ser Ile Thr Ala Ala
625 630 635 640

Leu Asn Ile Ser Leu Glu Asn Cys Ala Phe Cys Gln Ser Ala Leu Leu
645 650 655

Glu Tyr Asp Asp Thr Gln Gly Val Ile Asn Ile Met Tyr Met His Asp
660 665 670

Ser Asp Asp Val Leu Phe Ala Leu Asp Pro Tyr Asn Glu Val Val Val
675 680 685

Ser Ser Pro Arg Thr His Tyr Leu Met Leu Leu Lys Asn Gly Thr Val
690 695 700

Leu Glu Val Thr Asp Val Val Val Asp Ala Thr Asp Ser Arg Leu Leu
705 710 715 720

Met Met Ser Val Tyr Ala Leu Ser Ala Ile Ile Gly Ile Tyr Leu Leu
725 730 735

Tyr Arg Met Leu Lys Thr Cys
740

<210> 4
 <211> 715
 <212> PRT
 <213> Citomegalovirus humano, cepa Merlin

5

<400> 4

Met Arg Pro Gly Leu Pro Ser Tyr Leu Ile Ile Leu Ala Val Cys Leu
1 5 10 15

Phe Ser His Leu Leu Ser Ser Arg Tyr Gly Ala Glu Ala Val Ser Glu
20 25 30

Pro Leu Asp Lys Ala Phe His Leu Leu Leu Asn Thr Tyr Gly Arg Pro
35 40 45

Ile Arg Phe Leu Arg Glu Asn Thr Thr Gln Cys Thr Tyr Asn Ser Ser
50 55 60

Leu Arg Asn Ser Thr Val Val Arg Glu Asn Ala Ile Ser Phe Asn Phe

ES 2 753 138 T3

Ala Val Asp Val Leu Lys Ser Gly Arg Cys Gln Met Leu Asp Arg Arg
 325 330 335

Thr Val Glu Met Ala Phe Ala Tyr Ala Leu Ala Leu Phe Ala Ala Ala
 340 345 350

Arg Gln Glu Glu Ala Gly Ala Gln Val Ser Val Pro Arg Ala Leu Asp
 355 360 365

Arg Gln Ala Ala Leu Leu Gln Ile Gln Glu Phe Met Ile Thr Cys Leu
 370 375 380

Ser Gln Thr Pro Pro Arg Thr Thr Leu Leu Leu Tyr Pro Thr Ala Val
 385 390 395 400

Asp Leu Ala Lys Arg Ala Leu Trp Thr Pro Asn Gln Ile Thr Asp Ile
 405 410 415

Thr Ser Leu Val Arg Leu Val Tyr Ile Leu Ser Lys Gln Asn Gln Gln
 420 425 430

His Leu Ile Pro Gln Trp Ala Leu Arg Gln Ile Ala Asp Phe Ala Leu
 435 440 445

Lys Leu His Lys Thr His Leu Ala Ser Phe Leu Ser Ala Phe Ala Arg
 450 455 460

Gln Glu Leu Tyr Leu Met Gly Ser Leu Val His Ser Met Leu Val His
 465 470 475 480

Thr Thr Glu Arg Arg Glu Ile Phe Ile Val Glu Thr Gly Leu Cys Ser
 485 490 495

Leu Ala Glu Leu Ser His Phe Thr Gln Leu Leu Ala His Pro His His
 500 505 510

Glu Tyr Leu Ser Asp Leu Tyr Thr Pro Cys Ser Ser Ser Gly Arg Arg
 515 520 525

Asp His Ser Leu Glu Arg Leu Thr Arg Leu Phe Pro Asp Ala Thr Val
 530 535 540

Pro Ala Thr Val Pro Ala Ala Leu Ser Ile Leu Ser Thr Met Gln Pro
 545 550 555 560

Ser Thr Leu Glu Thr Phe Pro Asp Leu Phe Cys Leu Pro Leu Gly Glu
 565 570 575

ES 2 753 138 T3

Ser Phe Ser Ala Leu Thr Val Ser Glu His Val Ser Tyr Ile Val Thr
580 585 590

Asn Gln Tyr Leu Ile Lys Gly Ile Ser Tyr Pro Val Ser Thr Thr Val
595 600 605

Val Gly Gln Ser Leu Ile Ile Thr Gln Thr Asp Ser Gln Thr Lys Cys
610 615 620

Glu Leu Thr Arg Asn Met His Thr Thr His Ser Ile Thr Val Ala Leu
625 630 635 640

Asn Ile Ser Leu Glu Asn Cys Ala Phe Cys Gln Ser Ala Leu Leu Glu
645 650 655

Tyr Asp Asp Thr Gln Gly Val Ile Asn Ile Met Tyr Met His Asp Ser
660 665 670

Asp Asp Val Leu Phe Ala Leu Asp Pro Tyr Asn Glu Val Val Val Ser
675 680 685

Ser Pro Arg Thr His Tyr Leu Met Leu Leu Lys Asn Gly Thr Val Leu
690 695 700

Glu Val Thr Asp Val Val Val Asp Ala Thr Asp
705 710 715

<210> 5
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Extensión del extremo C que incluye etiqueta myc y etiqueta his

<400> 5

Gly Thr Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
1 5 10 15

Asn Ser Ala Val Asp His His His His His His
20 25

<210> 6
<211> 742
<212> PRT
<213> Citomegalovirus humano

10

<400> 6

15

Met Arg Pro Gly Leu Pro Ser Tyr Leu Ile Ile Leu Ala Val Cys Leu

ES 2 753 138 T3

1				5						10					15
Phe	Ser	His	Leu	Leu	Ser	Ser	Arg	Tyr	Gly	Ala	Glu	Ala	Val	Ser	Glu
			20					25					30		
Pro	Leu	Asp	Lys	Ala	Phe	His	Leu	Leu	Leu	Asn	Thr	Tyr	Gly	Arg	Pro
		35					40					45			
Ile	Arg	Phe	Leu	Arg	Glu	Asn	Thr	Thr	Gln	Cys	Thr	Tyr	Asn	Ser	Ser
	50					55					60				
Leu	Arg	Asn	Ser	Thr	Val	Val	Arg	Glu	Asn	Ala	Ile	Ser	Phe	Asn	Phe
65					70					75					80
Phe	Gln	Ser	Tyr	Asn	Gln	Tyr	Tyr	Val	Phe	His	Met	Pro	Arg	Cys	Leu
				85					90					95	
Phe	Ala	Gly	Pro	Leu	Ala	Glu	Gln	Phe	Leu	Asn	Gln	Val	Asp	Leu	Thr
			100					105					110		
Glu	Thr	Leu	Glu	Arg	Tyr	Gln	Gln	Arg	Leu	Asn	Thr	Tyr	Ala	Leu	Val
		115					120					125			
Ser	Lys	Asp	Leu	Ala	Ser	Tyr	Arg	Ser	Phe	Ser	Gln	Gln	Leu	Lys	Ala
	130					135					140				
Gln	Asp	Ser	Leu	Gly	Glu	Gln	Pro	Thr	Thr	Val	Pro	Pro	Pro	Ile	Asp
145					150					155					160
Leu	Ser	Ile	Pro	His	Val	Trp	Met	Pro	Pro	Gln	Thr	Thr	Pro	His	Gly
				165					170					175	
Trp	Thr	Glu	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gly	Leu	His	Arg	Pro	His	Phe	Asn
			180					185					190		
Gln	Thr	Cys	Ile	Leu	Phe	Asp	Gly	His	Asp	Leu	Leu	Phe	Ser	Thr	Val
		195					200					205			
Thr	Pro	Cys	Leu	His	Gln	Gly	Phe	Tyr	Leu	Ile	Asp	Glu	Leu	Arg	Tyr
	210					215					220				
Val	Lys	Ile	Thr	Leu	Thr	Glu	Asp	Phe	Phe	Val	Val	Thr	Val	Ser	Ile
225					230					235					240
Asp	Asp	Asp	Thr	Pro	Met	Leu	Leu	Ile	Phe	Gly	His	Leu	Pro	Arg	Val
				245					250					255	

ES 2 753 138 T3

Leu Phe Lys Ala Pro Tyr Gln Arg Asp Asn Phe Ile Leu Arg Gln Thr
 260 265 270
 Glu Lys His Glu Leu Leu Val Leu Val Lys Lys Asp Gln Leu Asn Arg
 275 280 285
 His Ser Tyr Leu Lys Asp Pro Asp Phe Leu Asp Ala Ala Leu Asp Phe
 290 295 300
 Asn Tyr Leu Asp Leu Ser Ala Leu Leu Arg Asn Ser Phe His Arg Tyr
 305 310 315 320
 Ala Val Asp Val Leu Lys Ser Gly Arg Cys Gln Met Leu Asp Arg Arg
 325 330 335
 Thr Val Glu Met Ala Phe Ala Tyr Ala Leu Ala Leu Phe Ala Ala Ala
 340 345 350
 Arg Gln Glu Glu Ala Gly Ala Gln Val Ser Val Pro Arg Ala Leu Asp
 355 360 365
 Arg Gln Ala Ala Leu Leu Gln Ile Gln Glu Phe Met Ile Thr Cys Leu
 370 375 380
 Ser Gln Thr Pro Pro Arg Thr Thr Leu Leu Leu Tyr Pro Thr Ala Val
 385 390 395 400
 Asp Leu Ala Lys Arg Ala Leu Trp Thr Pro Asn Gln Ile Thr Asp Ile
 405 410 415
 Thr Ser Leu Val Arg Leu Val Tyr Ile Leu Ser Lys Gln Asn Gln Gln
 420 425 430
 His Leu Ile Pro Gln Trp Ala Leu Arg Gln Ile Ala Asp Phe Ala Leu
 435 440 445
 Lys Leu His Lys Thr His Leu Ala Ser Phe Leu Ser Ala Phe Ala Arg
 450 455 460
 Gln Glu Leu Tyr Leu Met Gly Ser Leu Val His Ser Met Leu Val His
 465 470 475 480
 Thr Thr Glu Arg Arg Glu Ile Phe Ile Val Glu Thr Gly Leu Cys Ser
 485 490 495
 Leu Ala Glu Leu Ser His Phe Thr Gln Leu Leu Ala His Pro His His
 500 505 510

ES 2 753 138 T3

Glu Tyr Leu Ser Asp Leu Tyr Thr Pro Cys Ser Ser Ser Gly Arg Arg
 515 520 525

Asp His Ser Leu Glu Arg Leu Thr Arg Leu Phe Pro Asp Ala Thr Val
 530 535 540

Pro Ala Thr Val Pro Ala Ala Leu Ser Ile Leu Ser Thr Met Gln Pro
 545 550 555 560

Ser Thr Leu Glu Thr Phe Pro Asp Leu Phe Cys Leu Pro Leu Gly Glu
 565 570 575

Ser Phe Ser Ala Leu Thr Val Ser Glu His Val Ser Tyr Ile Val Thr
 580 585 590

Asn Gln Tyr Leu Ile Lys Gly Ile Ser Tyr Pro Val Ser Thr Thr Val
 595 600 605

Val Gly Gln Ser Leu Ile Ile Thr Gln Thr Asp Ser Gln Thr Lys Cys
 610 615 620

Glu Leu Thr Arg Asn Met His Thr Thr His Ser Ile Thr Val Ala Leu
 625 630 635 640

Asn Ile Ser Leu Glu Asn Cys Ala Phe Cys Gln Ser Ala Leu Leu Glu
 645 650 655

Tyr Asp Asp Thr Gln Gly Val Ile Asn Ile Met Tyr Met His Asp Ser
 660 665 670

Asp Asp Val Leu Phe Ala Leu Asp Pro Tyr Asn Glu Val Val Val Ser
 675 680 685

Ser Pro Arg Thr His Tyr Leu Met Leu Leu Lys Asn Gly Thr Val Leu
 690 695 700

Glu Val Thr Asp Val Val Val Asp Ala Thr Asp Gly Thr Lys Leu Gly
 705 710 715 720

Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn Ser Ala Val Asp
 725 730 735

His His His His His His
 740

<210> 7
 <211> 278

ES 2 753 138 T3

<212> PRT

<213> Citomegalovirus humano, cepa Merlin

<400> 7

```

Met Cys Arg Arg Pro Asp Cys Gly Phe Ser Phe Ser Pro Gly Pro Val
 1          5          10          15

Ile Leu Leu Trp Cys Cys Leu Leu Leu Pro Ile Val Ser Ser Ala Ala
 20          25          30

Val Ser Val Ala Pro Thr Ala Ala Glu Lys Val Pro Ala Glu Cys Pro
 35          40          45

Glu Leu Thr Arg Arg Cys Leu Leu Gly Glu Val Phe Glu Gly Asp Lys
 50          55          60

Tyr Glu Ser Trp Leu Arg Pro Leu Val Asn Val Thr Gly Arg Asp Gly
 65          70          75          80

Pro Leu Ser Gln Leu Ile Arg Tyr Arg Pro Val Thr Pro Glu Ala Ala
 85          90          95

Asn Ser Val Leu Leu Asp Glu Ala Phe Leu Asp Thr Leu Ala Leu Leu
 100         105         110

Tyr Asn Asn Pro Asp Gln Leu Arg Ala Leu Leu Thr Leu Leu Ser Ser
 115         120         125

Asp Thr Ala Pro Arg Trp Met Thr Val Met Arg Gly Tyr Ser Glu Cys
 130         135         140

Gly Asp Gly Ser Pro Ala Val Tyr Thr Cys Val Asp Asp Leu Cys Arg
 145         150         155         160

Gly Tyr Asp Leu Thr Arg Leu Ser Tyr Gly Arg Ser Ile Phe Thr Glu
 165         170         175

His Val Leu Gly Phe Glu Leu Val Pro Pro Ser Leu Phe Asn Val Val
 180         185         190

Val Ala Ile Arg Asn Glu Ala Thr Arg Thr Asn Arg Ala Val Arg Leu
 195         200         205

Pro Val Ser Thr Ala Ala Ala Pro Glu Gly Ile Thr Leu Phe Tyr Gly
 210         215         220

Leu Tyr Asn Ala Val Lys Glu Phe Cys Leu Arg His Gln Leu Asp Pro
 225         230         235         240

```

ES 2 753 138 T3

Pro Leu Leu Arg His Leu Asp Lys Tyr Tyr Ala Gly Leu Pro Pro Glu
 245 250 255

Leu Lys Gln Thr Arg Val Asn Leu Pro Ala His Ser Arg Tyr Gly Pro
 260 265 270

Gln Ala Val Asp Ala Arg
 275

<210> 8

<211> 278

<212> PRT

5 <213> Citomegalovirus humano, cepa Towne

<400> 8

Met Cys Arg Arg Pro Asp Cys Gly Phe Ser Phe Ser Pro Gly Pro Val
 1 5 10 15

Ala Leu Leu Trp Cys Cys Leu Leu Leu Pro Ile Val Ser Ser Ala Thr
 20 25 30

Val Ser Val Ala Pro Thr Val Ala Glu Lys Val Pro Ala Glu Cys Pro
 35 40 45

Glu Leu Thr Arg Arg Cys Leu Leu Gly Glu Val Phe Gln Gly Asp Lys
 50 55 60

Tyr Glu Ser Trp Leu Arg Pro Leu Val Asn Val Thr Arg Arg Asp Gly
 65 70 75 80

Pro Leu Ser Gln Leu Ile Arg Tyr Arg Pro Val Thr Pro Glu Ala Ala
 85 90 95

Asn Ser Val Leu Leu Asp Asp Ala Phe Leu Asp Thr Leu Ala Leu Leu
 100 105 110

Tyr Asn Asn Pro Asp Gln Leu Arg Ala Leu Leu Thr Leu Leu Ser Ser
 115 120 125

Asp Thr Ala Pro Arg Trp Met Thr Val Met Arg Gly Tyr Ser Glu Cys
 130 135 140

Gly Asp Gly Ser Pro Ala Val Tyr Thr Cys Val Asp Asp Leu Cys Arg
 145 150 155 160

Gly Tyr Asp Leu Thr Arg Leu Ser Tyr Gly Arg Ser Ile Phe Thr Glu
 165 170 175

ES 2 753 138 T3

His Val Leu Gly Phe Glu Leu Val Pro Pro Ser Leu Phe Asn Val Val
 180 185 190

Val Ala Ile Arg Asn Glu Ala Thr Arg Thr Asn Arg Ala Val Arg Leu
 195 200 205

Pro Val Ser Thr Ala Ala Ala Pro Glu Gly Ile Thr Leu Phe Tyr Gly
 210 215 220

Leu Tyr Asn Ala Val Lys Glu Phe Cys Leu Arg His Gln Leu Asp Pro
 225 230 235 240

Pro Leu Leu Arg His Leu Asp Lys Tyr Tyr Ala Gly Leu Pro Pro Glu
 245 250 255

Leu Lys Gln Thr Arg Val Asn Leu Pro Ala His Ser Arg Tyr Gly Pro
 260 265 270

Gln Ala Val Asp Ala Arg
 275

<210> 9

<211> 278

<212> PRT

5 <213> Citomegalovirus humano, cepa AD169

<400> 9

Met Cys Arg Arg Pro Asp Cys Gly Phe Ser Phe Ser Pro Gly Pro Val
 1 5 10 15

Val Leu Leu Trp Cys Cys Leu Leu Leu Pro Ile Val Ser Ser Val Ala
 20 25 30

Val Ser Val Ala Pro Thr Ala Ala Glu Lys Val Pro Ala Glu Cys Pro
 35 40 45

Glu Leu Thr Arg Arg Cys Leu Leu Gly Glu Val Phe Gln Gly Asp Lys
 50 55 60

Tyr Glu Ser Trp Leu Arg Pro Leu Val Asn Val Thr Arg Arg Asp Gly
 65 70 75 80

Pro Leu Ser Gln Leu Ile Arg Tyr Arg Pro Val Thr Pro Glu Ala Ala
 85 90 95

Asn Ser Val Leu Leu Asp Asp Ala Phe Leu Asp Thr Leu Ala Leu Leu
 100 105 110

ES 2 753 138 T3

Tyr Asn Asn Pro Asp Gln Leu Arg Ala Leu Leu Thr Leu Leu Ser Ser
 115 120 125

Asp Thr Ala Pro Arg Trp Met Thr Val Met Arg Gly Tyr Ser Glu Cys
 130 135 140

Gly Asp Gly Ser Pro Ala Val Tyr Thr Cys Val Asp Asp Leu Cys Arg
 145 150 155 160

Gly Tyr Asp Leu Thr Arg Leu Ser Tyr Gly Arg Ser Ile Phe Thr Glu
 165 170 175

His Val Leu Gly Phe Glu Leu Val Pro Pro Ser Leu Phe Asn Val Val
 180 185 190

Val Ala Ile Arg Asn Glu Ala Thr Arg Thr Asn Arg Ala Val Arg Leu
 195 200 205

Pro Val Ser Thr Ala Ala Ala Pro Glu Gly Ile Thr Leu Phe Tyr Gly
 210 215 220

Leu Tyr Asn Ala Val Lys Glu Phe Cys Leu Arg His Gln Leu Asp Pro
 225 230 235 240

Pro Leu Leu Arg His Leu Asp Lys Tyr Tyr Ala Gly Leu Pro Pro Glu
 245 250 255

Leu Lys Gln Thr Arg Val Asn Leu Pro Ala His Ser Arg Tyr Gly Pro
 260 265 270

Gln Ala Val Asp Ala Arg
 275

<210> 10

<211> 472

<212> PRT

5 <213> Citomegalovirus humano, cepa Merlin

<400> 10

Met Gly Lys Lys Glu Met Ile Met Val Lys Gly Ile Pro Lys Ile Met
 1 5 10 15

Leu Leu Ile Ser Ile Thr Phe Leu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Cys Asn
 20 25 30

Val Leu Val Asn Ser Arg Gly Thr Arg Arg Ser Trp Pro Tyr Thr Val
 35 40 45

ES 2 753 138 T3

Leu Ser Tyr Arg Gly Lys Glu Ile Leu Lys Lys Gln Lys Glu Asp Ile
 50 55 60

Leu Lys Arg Leu Met Ser Thr Ser Ser Asp Gly Tyr Arg Phe Leu Met
 65 70 75 80

Tyr Pro Ser Gln Gln Lys Phe His Ala Ile Val Ile Ser Met Asp Lys
 85 90 95

Phe Pro Gln Asp Tyr Ile Leu Ala Gly Pro Ile Arg Asn Asp Ser Ile
 100 105 110

Thr His Met Trp Phe Asp Phe Tyr Ser Thr Gln Leu Arg Lys Pro Ala
 115 120 125

Lys Tyr Val Tyr Ser Glu Tyr Asn His Thr Ala His Lys Ile Thr Leu
 130 135 140

Arg Pro Pro Pro Cys Gly Thr Val Pro Ser Met Asn Cys Leu Ser Glu
 145 150 155 160

Met Leu Asn Val Ser Lys Arg Asn Asp Thr Gly Glu Lys Gly Cys Gly
 165 170 175

Asn Phe Thr Thr Phe Asn Pro Met Phe Phe Asn Val Pro Arg Trp Asn
 180 185 190

Thr Lys Leu Tyr Ile Gly Ser Asn Lys Val Asn Val Asp Ser Gln Thr
 195 200 205

Ile Tyr Phe Leu Gly Leu Thr Ala Leu Leu Leu Arg Tyr Ala Gln Arg
 210 215 220

Asn Cys Thr Arg Ser Phe Tyr Leu Val Asn Ala Met Ser Arg Asn Leu
 225 230 235 240

Phe Arg Val Pro Lys Tyr Ile Asn Gly Thr Lys Leu Lys Asn Thr Met
 245 250 255

Arg Lys Leu Lys Arg Lys Gln Ala Leu Val Lys Glu Gln Pro Gln Lys
 260 265 270

Lys Asn Lys Lys Ser Gln Ser Thr Thr Thr Pro Tyr Leu Ser Tyr Thr
 275 280 285

Thr Ser Thr Ala Phe Asn Val Thr Thr Asn Val Thr Tyr Ser Ala Thr

ES 2 753 138 T3

290		295		300											
Ala	Ala	Val	Thr	Arg	Val	Ala	Thr	Ser	Thr	Thr	Gly	Tyr	Arg	Pro	Asp
305					310					315					320
Ser	Asn	Phe	Met	Lys	Ser	Ile	Met	Ala	Thr	Gln	Leu	Arg	Asp	Leu	Ala
				325					330					335	
Thr	Trp	Val	Tyr	Thr	Thr	Leu	Arg	Tyr	Arg	Asn	Glu	Pro	Phe	Cys	Lys
			340					345					350		
Pro	Asp	Arg	Asn	Arg	Thr	Ala	Val	Ser	Glu	Phe	Met	Lys	Asn	Thr	His
		355					360					365			
Val	Leu	Ile	Arg	Asn	Glu	Thr	Pro	Tyr	Thr	Ile	Tyr	Gly	Thr	Leu	Asp
	370					375						380			
Met	Ser	Ser	Leu	Tyr	Tyr	Asn	Glu	Thr	Met	Ser	Val	Glu	Asn	Glu	Thr
385					390					395					400
Ala	Ser	Asp	Asn	Asn	Glu	Thr	Thr	Pro	Thr	Ser	Pro	Ser	Thr	Arg	Phe
				405					410					415	
Gln	Arg	Thr	Phe	Ile	Asp	Pro	Leu	Trp	Asp	Tyr	Leu	Asp	Ser	Leu	Leu
			420					425					430		
Phe	Leu	Asp	Lys	Ile	Arg	Asn	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Pro	Ala	Tyr	Gly
		435					440					445			
Asn	Leu	Thr	Pro	Pro	Glu	His	Arg	Arg	Ala	Ala	Asn	Leu	Ser	Thr	Leu
	450					455					460				
Asn	Ser	Leu	Trp	Trp	Trp	Ser	Gln								
465					470										

<210> 11

<211> 466

<212> PRT

5 <213> Citomegalovirus humano, cepa AD169

<400> 11

ES 2 753 138 T3

Met Gly Arg Lys Glu Met Met Val Arg Asp Val Pro Lys Met Val Phe
1 5 10 15

Leu Ile Ser Ile Ser Phe Leu Leu Val Ser Phe Ile Asn Cys Lys Val
20 25 30

Met Ser Lys Ala Leu Tyr Asn Arg Pro Trp Arg Gly Leu Val Leu Ser

ES 2 753 138 T3

	35					40						45			
Lys	Ile	Gly	Lys	Tyr	Lys	Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Leu	Glu	Ile	Leu	Arg
	50					55					60				
Gln	Leu	Glu	Thr	Thr	Ile	Ser	Thr	Lys	Tyr	Asn	Val	Ser	Lys	Gln	Pro
65					70					75					80
Val	Lys	Asn	Leu	Thr	Met	Asn	Met	Thr	Glu	Phe	Pro	Gln	Tyr	Tyr	Ile
				85					90					95	
Leu	Ala	Gly	Pro	Ile	Gln	Asn	Tyr	Ser	Ile	Thr	Tyr	Leu	Trp	Phe	Asp
			100					105					110		
Phe	Tyr	Ser	Thr	Gln	Leu	Arg	Lys	Pro	Ala	Lys	Tyr	Val	Tyr	Ser	Gln
		115					120					125			
Tyr	Asn	His	Thr	Ala	Lys	Thr	Ile	Thr	Phe	Arg	Pro	Pro	Pro	Cys	Gly
	130					135					140				
Thr	Val	Pro	Ser	Met	Thr	Cys	Leu	Ser	Glu	Met	Leu	Asn	Val	Ser	Lys
145					150					155					160
Arg	Asn	Asp	Thr	Gly	Glu	Gln	Gly	Cys	Gly	Asn	Phe	Thr	Thr	Phe	Asn
				165					170					175	
Pro	Met	Phe	Phe	Asn	Val	Pro	Arg	Trp	Asn	Thr	Lys	Leu	Tyr	Val	Gly
			180					185					190		
Pro	Thr	Lys	Val	Asn	Val	Asp	Ser	Gln	Thr	Ile	Tyr	Phe	Leu	Gly	Leu
		195					200					205			
Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Arg	Tyr	Ala	Gln	Arg	Asn	Cys	Thr	His	Ser	Phe
	210					215					220				
Tyr	Leu	Val	Asn	Ala	Met	Ser	Arg	Asn	Leu	Phe	Arg	Val	Pro	Lys	Tyr
225					230					235					240
Ile	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu	Lys	Asn	Thr	Met	Arg	Lys	Leu	Lys	Arg	Lys
				245					250					255	
Gln	Ala	Pro	Val	Lys	Glu	Gln	Phe	Glu	Lys	Lys	Ala	Lys	Lys	Thr	Gln
			260					265						270	
Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Tyr	Phe	Ser	Tyr	Thr	Thr	Ser	Ala	Ala	Leu	Asn
		275					280					285			

ES 2 753 138 T3

Val Thr Thr Asn Val Thr Tyr Ser Ile Thr Thr Ala Ala Arg Arg Val
290 295 300

Ser Thr Ser Thr Ile Ala Tyr Arg Pro Asp Ser Ser Phe Met Lys Ser
305 310 315 320

Ile Met Ala Thr Gln Leu Arg Asp Leu Ala Thr Trp Val Tyr Thr Thr
325 330 335

Leu Arg Tyr Arg Gln Asn Pro Phe Cys Glu Pro Ser Arg Asn Arg Thr
340 345 350

Ala Val Ser Glu Phe Met Lys Asn Thr His Val Leu Ile Arg Asn Glu
355 360 365

Thr Pro Tyr Thr Ile Tyr Gly Thr Leu Asp Met Ser Ser Leu Tyr Tyr
370 375 380

Asn Glu Thr Met Phe Val Glu Asn Lys Thr Ala Ser Asp Ser Asn Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Thr Ser Pro Ser Met Gly Phe Gln Arg Thr Phe Ile Asp
405 410 415

Pro Leu Trp Asp Tyr Leu Asp Ser Leu Leu Phe Leu Asp Glu Ile Arg
420 425 430

Asn Phe Ser Leu Arg Ser Pro Thr Tyr Val Asn Leu Thr Pro Pro Glu
435 440 445

His Arg Arg Ala Val Asn Leu Ser Thr Leu Asn Ser Leu Trp Trp Trp
450 455 460

Leu Gln
465

<210> 12

<211> 457

<212> PRT

5 <213> Citomegalovirus humano, cepa Towne

<400> 12

Met Gly Arg Lys Gly Glu Met Arg Gly Val Phe Asn Leu Phe Phe Leu
1 5 10 15

Met Ser Leu Thr Phe Leu Leu Phe Ser Phe Ile Asn Cys Lys Ile Ala
20 25 30

ES 2 753 138 T3

Val Ala Arg Phe Arg Val Lys Ser Gln Lys Ala Lys Glu Glu Glu Arg
 35 40 45
 Gln Leu Lys Leu Arg Ile Leu Gln Glu Leu Ala Ser Lys Thr Gly Asp
 50 55 60
 Tyr Tyr Lys Phe Phe Thr Phe Pro Ser Gln Gln Lys Leu Tyr Asn Ile
 65 70 75 80
 Thr Val Glu Met Lys Gln Phe Pro Pro Asn Ser Ile Leu Ala Gly Pro
 85 90 95
 Ile Arg Asn His Ser Ile Thr His Leu Trp Phe Asp Phe His Thr Thr
 100 105 110
 Gln Leu Arg Lys Pro Ala Lys Tyr Val Tyr Ser Glu Tyr Asn His Thr
 115 120 125
 Gly Gln Lys Ile Thr Phe Arg Pro Pro Ser Cys Gly Thr Ile Pro Ser
 130 135 140
 Met Thr Cys Leu Ser Glu Met Leu Asn Val Ser Arg Arg Asn Asn Thr
 145 150 155 160
 Gly Glu Glu Asn Cys Gly Asn Phe Thr Thr Phe Asn Pro Met Phe Phe
 165 170 175
 Asn Val Pro Arg Trp Asn Thr Lys Leu Tyr Val Gly Pro Ser Lys Val
 180 185 190
 Asn Val Asp Ser Gln Thr Ile Tyr Phe Leu Gly Leu Ala Ala Leu Leu
 195 200 205
 Leu Arg Tyr Ala Gln Arg Asn Cys Thr Arg Ser Phe Tyr Leu Val Asn
 210 215 220
 Ala Met Ser Arg Asn Ile Phe Arg Val Pro Lys Tyr Ile Asn Ser Thr
 225 230 235 240
 Lys Leu Lys Asn Thr Met Arg Lys Leu Lys Arg Lys Gln Ala Pro Val
 245 250 255
 Lys Ser Ile Ser Lys Lys Ser Arg Val Ser Thr Thr Thr Pro Tyr Ser
 260 265 270
 Ser Tyr Thr Ser Thr Ile Phe Asn Val Ser Thr Asn Val Thr Tyr Ser
 275 280 285

ES 2 753 138 T3

Pro Ile Val Pro Thr Arg Ile Pro Thr Ser Thr Ile Gly Tyr Arg Pro
290 295 300

Asp Glu Asn Phe Met Lys Ser Ile Leu Thr Thr Gln Leu Lys Asp Leu
305 310 315 320

Ala Thr Trp Val Tyr Thr Thr Leu Arg Tyr Arg Asp Glu Pro Phe Cys
325 330 335

Lys Pro Asn Arg Asn Arg Thr Ala Val Ser Glu Phe Met Lys Asn Thr
340 345 350

His Val Leu Ile Arg Asn Glu Thr Pro Tyr Thr Ile Tyr Gly Thr Leu
355 360 365

Asp Met Ser Ser Leu Tyr Tyr Asn Asp Thr Met Pro Val Glu Asn Glu
370 375 380

Thr Ala Ser Asp Asn Asn Lys Thr Thr Pro Thr Ser Pro Ser Thr Arg
385 390 395 400

Phe Gln Arg Thr Phe Ile Asp Pro Met Trp Asp Tyr Leu Asp Ser Leu
405 410 415

Leu Phe Leu Ser Glu Ile Arg Asn Phe Ser Leu Gln Ser Ser Thr Tyr
420 425 430

Gly Asn Leu Thr Pro Pro Glu His Arg Arg Ala Val Asn Leu Ser Thr
435 440 445

Leu Asn Ser Leu Trp Trp Trp Leu Gln
450 455

<210> 13

<211> 130

<212> PRT

5 <213> Citomegalovirus humano, cepa Merlin

<400> 13

Met Ser Pro Lys Asp Leu Thr Pro Phe Leu Thr Ala Leu Trp Leu Leu
1 5 10 15

Leu Gly His Ser Arg Val Pro Arg Val Arg Ala Glu Glu Cys Cys Glu
20 25 30

Phe Ile Asn Val Asn His Pro Pro Glu Arg Cys Tyr Asp Phe Lys Met
35 40 45

ES 2 753 138 T3

Cys Asn Arg Phe Thr Val Ala Leu Arg Cys Pro Asp Gly Glu Val Cys
 50 55 60

Tyr Ser Pro Glu Lys Thr Ala Glu Ile Arg Gly Ile Val Thr Thr Met
 65 70 75 80

Thr His Ser Leu Thr Arg Gln Val Val His Asn Lys Leu Thr Ser Cys
 85 90 95

Asn Tyr Asn Pro Leu Tyr Leu Glu Ala Asp Gly Arg Ile Arg Cys Gly
 100 105 110

Lys Val Asn Asp Lys Ala Gln Tyr Leu Leu Gly Ala Ala Gly Ser Val
 115 120 125

Pro Tyr
 130

<210> 14

<211> 171

<212> PRT

5 <213> Citomegalovirus humano, cepa Towne

<400> 14

Met Ser Pro Lys Asn Leu Thr Pro Phe Leu Thr Ala Leu Trp Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Gly His Ser Arg Val Pro Arg Val Arg Ala Glu Glu Cys Cys Glu
 20 25 30

Phe Ile Asn Val Asn His Pro Pro Glu Arg Cys Tyr Asp Phe Lys Met
 35 40 45

Cys Asn Arg Phe Thr Val Ala Leu Arg Cys Pro Asp Gly Glu Val Cys
 50 55 60

Tyr Ser Pro Glu Lys Thr Ala Glu Ile Arg Gly Ile Val Thr Thr Met
 65 70 75 80

Thr His Ser Leu Thr Arg Gln Val Val His Asn Lys Leu Thr Ser Cys
 85 90 95

Asn Tyr Asn Pro Leu Tyr Leu Glu Ala Asp Gly Arg Ile Arg Cys Gly
 100 105 110

Lys Val Asn Asp Lys Ala Gln Tyr Leu Leu Gly Ala Ala Gly Ser Val
 115 120 125

ES 2 753 138 T3

Pro Tyr Arg Trp Ile Asn Leu Glu Tyr Asp Lys Ile Thr Arg Ile Val
 130 135 140

Gly Leu Asp Gln Tyr Leu Glu Ser Val Lys Lys His Lys Arg Leu Asp
 145 150 155 160

Val Cys Arg Ala Lys Met Gly Tyr Met Leu Gln
 165 170

<210> 15

<211> 171

<212> PRT

5 <213> Citomegalovirus humano, cepa AD196

<400> 15

Met Ser Pro Lys Asp Leu Thr Pro Phe Leu Thr Thr Leu Trp Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Gly His Ser Arg Val Pro Arg Val Arg Ala Glu Glu Cys Cys Glu
 20 25 30

Phe Ile Asn Val Asn His Pro Pro Glu Arg Cys Tyr Asp Phe Lys Met
 35 40 45

Cys Asn Arg Phe Thr Val Ala Leu Arg Cys Pro Asp Gly Glu Val Cys
 50 55 60

Tyr Ser Pro Glu Lys Thr Ala Glu Ile Arg Gly Ile Val Thr Thr Met
 65 70 75 80

Thr His Ser Leu Thr Arg Gln Val Val His Asn Lys Leu Thr Ser Cys
 85 90 95

Asn Tyr Asn Pro Leu Tyr Leu Glu Ala Asp Gly Arg Ile Arg Cys Gly
 100 105 110

Lys Val Asn Asp Lys Ala Gln Tyr Leu Leu Gly Ala Ala Gly Ser Val
 115 120 125

Pro Tyr Arg Trp Ile Asn Leu Glu Tyr Asp Lys Ile Thr Arg Ile Val
 130 135 140

Gly Leu Asp Gln Tyr Leu Glu Ser Val Lys Lys His Lys Arg Leu Asp
 145 150 155 160

Val Cys Arg Ala Lys Met Gly Tyr Met Leu Gln
 165 170

<210> 16

<211> 214

ES 2 753 138 T3

<212> PRT

<213> Citomegalovirus humano, cepa Merlin

<400> 16

```

Met Leu Arg Leu Leu Leu Arg His His Phe His Cys Leu Leu Leu Cys
 1           5           10           15

Ala Val Trp Ala Thr Pro Cys Leu Ala Ser Pro Trp Ser Thr Leu Thr
 20           25           30

Ala Asn Gln Asn Pro Ser Pro Pro Trp Ser Lys Leu Thr Tyr Ser Lys
 35           40           45

Pro His Asp Ala Ala Thr Phe Tyr Cys Pro Phe Leu Tyr Pro Ser Pro
 50           55           60

Pro Arg Ser Pro Leu Gln Phe Ser Gly Phe Gln Arg Val Ser Thr Gly
 65           70           75           80

Pro Glu Cys Arg Asn Glu Thr Leu Tyr Leu Leu Tyr Asn Arg Glu Gly
 85           90           95

Gln Thr Leu Val Glu Arg Ser Ser Thr Trp Val Lys Lys Val Ile Trp
 100          105          110

Tyr Leu Ser Gly Arg Asn Gln Thr Ile Leu Gln Arg Met Pro Arg Thr
 115          120          125

Ala Ser Lys Pro Ser Asp Gly Asn Val Gln Ile Ser Val Glu Asp Ala
 130          135          140

Lys Ile Phe Gly Ala His Met Val Pro Lys Gln Thr Lys Leu Leu Arg
 145          150          155          160

Phe Val Val Asn Asp Gly Thr Arg Tyr Gln Met Cys Val Met Lys Leu
 165          170          175

Glu Ser Trp Ala His Val Phe Arg Asp Tyr Ser Val Ser Phe Gln Val
 180          185          190

Arg Leu Thr Phe Thr Glu Ala Asn Asn Gln Thr Tyr Thr Phe Cys Thr
 195          200          205

His Pro Asn Leu Ile Val
 210

```

5

<210> 17

<211> 229

<212> PRT

ES 2 753 138 T3

<213> Citomegalovirus humano, cepa Towne

<400> 17

Met Leu Arg Leu Leu Leu Arg His His Phe His Cys Leu Leu Leu Cys
1 5 10 15

Ala Val Trp Ala Thr Pro Cys Leu Ala Ser Pro Trp Ser Thr Leu Thr
20 25 30

Ala Asn Gln Asn Pro Ser Pro Pro Trp Ser Lys Leu Thr Tyr Ser Lys
35 40 45

Pro His Asp Ala Ala Thr Phe Tyr Cys Pro Phe Leu Tyr Pro Ser Pro
50 55 60

Pro Arg Ser Pro Leu Gln Phe Ser Gly Phe Gln Arg Val Leu Thr Gly
65 70 75 80

Pro Glu Cys Arg Asn Glu Thr Leu Tyr Leu Leu Tyr Asn Arg Glu Gly
85 90 95

Gln Thr Leu Val Glu Arg Ser Ser Thr Trp Val Lys Lys Val Ile Trp
100 105 110

Tyr Leu Ser Gly Arg Asn Gln Thr Ile Leu Gln Arg Met Pro Arg Thr
115 120 125

Ala Ser Lys Pro Ser Asp Gly Asn Val Gln Ile Ser Val Glu Asp Ala
130 135 140

Lys Ile Phe Gly Ala His Met Val Pro Lys Gln Thr Lys Leu Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Val Asn Asp Gly Thr Arg Tyr Gln Met Cys Val Met Lys Leu
165 170 175

Glu Ser Trp Ala His Val Phe Arg Asp Tyr Ser Val Ser Phe Gln Val
180 185 190

Arg Leu Thr Phe Thr Glu Ala Asn Asn Gln Thr Phe Thr Pro Ser Ala
195 200 205

Pro Ile Pro Ile Ser Ser Phe Glu Pro Val Ala Arg Ala Gly Asn Phe
210 215 220

Glu Asn Arg Ala Ser
225

ES 2 753 138 T3

<210> 18
 <211> 129
 <212> PRT
 <213> Citomegalovirus humano; cepa Merlin

5

<400> 18
 Met Arg Leu Cys Arg Val Trp Leu Ser Val Cys Leu Cys Ala Val Val
 1 5 10 15
 Leu Gly Gln Cys Gln Arg Glu Thr Ala Glu Lys Asn Asp Tyr Tyr Arg
 20 25 30
 Val Pro His Tyr Trp Asp Ala Cys Ser Arg Ala Leu Pro Asp Gln Thr
 35 40 45
 Arg Tyr Lys Tyr Val Glu Gln Leu Val Asp Leu Thr Leu Asn Tyr His
 50 55 60
 Tyr Asp Ala Ser His Gly Leu Asp Asn Phe Asp Val Leu Lys Arg Ile
 65 70 75 80
 Asn Val Thr Glu Val Ser Leu Leu Ile Ser Asp Phe Arg Arg Gln Asn
 85 90 95
 Arg Arg Gly Gly Thr Asn Lys Arg Thr Thr Phe Asn Ala Ala Gly Ser
 100 105 110
 Leu Ala Pro His Ala Arg Ser Leu Glu Phe Ser Val Arg Leu Phe Ala
 115 120 125

Asn

<210> 19
 <211> 129
 <212> PRT
 <213> Citomegalovirus humano, cepa Towne

10

<400> 19
 Met Arg Leu Cys Arg Val Trp Leu Ser Val Cys Leu Cys Ala Val Val
 1 5 10 15
 Leu Gly Gln Cys Gln Arg Glu Thr Ala Glu Lys Asn Asp Tyr Tyr Arg
 20 25 30

ES 2 753 138 T3

Val Pro His Tyr Trp Asp Ala Cys Ser Arg Ala Leu Pro Asp Gln Thr
 35 40 45

Arg Tyr Lys Tyr Val Glu Gln Leu Val Asp Leu Thr Leu Asn Tyr His
 50 55 60

Tyr Asp Ala Ser His Gly Leu Asp Asn Phe Asp Val Leu Lys Arg Ile
 65 70 75 80

Asn Val Thr Glu Val Ser Leu Leu Ile Ser Asp Phe Arg Arg Gln Asn
 85 90 95

Arg Arg Gly Gly Thr Asn Lys Arg Thr Thr Phe Asn Ala Ala Gly Ser
 100 105 110

Leu Ala Pro His Ala Arg Ser Leu Glu Phe Ser Val Arg Leu Phe Ala
 115 120 125

Asn

<210> 20

<211> 74

<212> PRT

5 <213> Citomegalovirus humano, cepa AD169

<400> 20

Met Arg Leu Cys Arg Val Trp Leu Ser Val Cys Leu Cys Ala Val Val
 1 5 10 15

Leu Gly Gln Cys Gln Arg Glu Thr Ala Glu Lys Lys Arg Leu Leu Pro
 20 25 30

Ser Thr Ala Leu Leu Gly Arg Val Leu Ser Arg Ala Ala Arg Pro Asn
 35 40 45

Pro Leu Gln Val Cys Gly Thr Ala Arg Gly Pro His Val Glu Leu Pro
 50 55 60

Leu Arg Cys Glu Pro Arg Leu Gly Gln Leu
 65 70

<210> 21

<211> 907

<212> PRT

10 <213> Citomegalovirus humano; cepa Merlin

<400> 21

Met Glu Ser Arg Ile Trp Cys Leu Val Val Cys Val Asn Leu Cys Ile

ES 2 753 138 T3

1																			
Val	Cys	Leu	Gly	Ala	Ala	Val	Ser	Ser	Ser	Ser	Thr	Arg	Gly	Thr	Ser				
			20					25					30						
Ala	Thr	His	Ser	His	His	Ser	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Ala	Ala	His	Ser				
		35					40					45							
Arg	Ser	Gly	Ser	Val	Ser	Gln	Arg	Val	Thr	Ser	Ser	Gln	Thr	Val	Ser				
	50					55					60								
His	Gly	Val	Asn	Glu	Thr	Ile	Tyr	Asn	Thr	Thr	Leu	Lys	Tyr	Gly	Asp				
65					70						75				80				
Val	Val	Gly	Val	Asn	Thr	Thr	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Arg	Val	Cys	Ser	Met				
				85					90					95					
Ala	Gln	Gly	Thr	Asp	Leu	Ile	Arg	Phe	Glu	Arg	Asn	Ile	Val	Cys	Thr				
			100					105					110						
Ser	Met	Lys	Pro	Ile	Asn	Glu	Asp	Leu	Asp	Glu	Gly	Ile	Met	Val	Val				
		115					120					125							
Tyr	Lys	Arg	Asn	Ile	Val	Ala	His	Thr	Phe	Lys	Val	Arg	Val	Tyr	Gln				
	130					135					140								
Lys	Val	Leu	Thr	Phe	Arg	Arg	Ser	Tyr	Ala	Tyr	Ile	His	Thr	Thr	Tyr				
145					150					155					160				
Leu	Leu	Gly	Ser	Asn	Thr	Glu	Tyr	Val	Ala	Pro	Pro	Met	Trp	Glu	Ile				
				165					170					175					
His	His	Ile	Asn	Ser	His	Ser	Gln	Cys	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Ser	Arg	Val				
			180					185					190						
Ile	Ala	Gly	Thr	Val	Phe	Val	Ala	Tyr	His	Arg	Asp	Ser	Tyr	Glu	Asn				
		195					200					205							
Lys	Thr	Met	Gln	Leu	Met	Pro	Asp	Asp	Tyr	Ser	Asn	Thr	His	Ser	Thr				
	210					215					220								
Arg	Tyr	Val	Thr	Val	Lys	Asp	Gln	Trp	His	Ser	Arg	Gly	Ser	Thr	Trp				
225					230					235					240				
Leu	Tyr	Arg	Glu	Thr	Cys	Asn	Leu	Asn	Cys	Met	Val	Thr	Ile	Thr	Thr				
			245						250					255					

ES 2 753 138 T3

Ala Arg Ser Lys Tyr Pro Tyr His Phe Phe Ala Thr Ser Thr Gly Asp
 260 265 270

Val Val Asp Ile Ser Pro Phe Tyr Asn Gly Thr Asn Arg Asn Ala Ser
 275 280 285

Tyr Phe Gly Glu Asn Ala Asp Lys Phe Phe Ile Phe Pro Asn Tyr Thr
 290 295 300

Ile Val Ser Asp Phe Gly Arg Pro Asn Ser Ala Leu Glu Thr His Arg
 305 310 315 320

Leu Val Ala Phe Leu Glu Arg Ala Asp Ser Val Ile Ser Trp Asp Ile
 325 330 335

Gln Asp Glu Lys Asn Val Thr Cys Gln Leu Thr Phe Trp Glu Ala Ser
 340 345 350

Glu Arg Thr Ile Arg Ser Glu Ala Glu Asp Ser Tyr His Phe Ser Ser
 355 360 365

Ala Lys Met Thr Ala Thr Phe Leu Ser Lys Lys Gln Glu Val Asn Met
 370 375 380

Ser Asp Ser Ala Leu Asp Cys Val Arg Asp Glu Ala Ile Asn Lys Leu
 385 390 395 400

Gln Gln Ile Phe Asn Thr Ser Tyr Asn Gln Thr Tyr Glu Lys Tyr Gly
 405 410 415

Asn Val Ser Val Phe Glu Thr Thr Gly Gly Leu Val Val Phe Trp Gln
 420 425 430

Gly Ile Lys Gln Lys Ser Leu Val Glu Leu Glu Arg Leu Ala Asn Arg
 435 440 445

Ser Ser Leu Asn Leu Thr His Asn Arg Thr Lys Arg Ser Thr Asp Gly
 450 455 460

Asn Asn Ala Thr His Leu Ser Asn Met Glu Ser Val His Asn Leu Val
 465 470 475 480

Tyr Ala Gln Leu Gln Phe Thr Tyr Asp Thr Leu Arg Gly Tyr Ile Asn
 485 490 495

Arg Ala Leu Ala Gln Ile Ala Glu Ala Trp Cys Val Asp Gln Arg Arg
 500 505 510

ES 2 753 138 T3

Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Leu Ser Lys Ile Asn Pro Ser Ala Ile
515 520 525

Leu Ser Ala Ile Tyr Asn Lys Pro Ile Ala Ala Arg Phe Met Gly Asp
530 535 540

Val Leu Gly Leu Ala Ser Cys Val Thr Ile Asn Gln Thr Ser Val Lys
545 550 555 560

Val Leu Arg Asp Met Asn Val Lys Glu Ser Pro Gly Arg Cys Tyr Ser
565 570 575

Arg Pro Val Val Ile Phe Asn Phe Ala Asn Ser Ser Tyr Val Gln Tyr
580 585 590

Gly Gln Leu Gly Glu Asp Asn Glu Ile Leu Leu Gly Asn His Arg Thr
595 600 605

Glu Glu Cys Gln Leu Pro Ser Leu Lys Ile Phe Ile Ala Gly Asn Ser
610 615 620

Ala Tyr Glu Tyr Val Asp Tyr Leu Phe Lys Arg Met Ile Asp Leu Ser
625 630 635 640

Ser Ile Ser Thr Val Asp Ser Met Ile Ala Leu Asp Ile Asp Pro Leu
645 650 655

Glu Asn Thr Asp Phe Arg Val Leu Glu Leu Tyr Ser Gln Lys Glu Leu
660 665 670

Arg Ser Ser Asn Val Phe Asp Leu Glu Glu Ile Met Arg Glu Phe Asn
675 680 685

Ser Tyr Lys Gln Arg Val Lys Tyr Val Glu Asp Lys Val Val Asp Pro
690 695 700

Leu Pro Pro Tyr Leu Lys Gly Leu Asp Asp Leu Met Ser Gly Leu Gly
705 710 715 720

Ala Ala Gly Lys Ala Val Gly Val Ala Ile Gly Ala Val Gly Gly Ala
725 730 735

Val Ala Ser Val Val Glu Gly Val Ala Thr Phe Leu Lys Asn Pro Phe
740 745 750

Gly Ala Phe Thr Ile Ile Leu Val Ala Ile Ala Val Val Ile Ile Thr
755 760 765

ES 2 753 138 T3

Tyr Leu Ile Tyr Thr Arg Gln Arg Arg Leu Cys Thr Gln Pro Leu Gln
770 775 780

Asn Leu Phe Pro Tyr Leu Val Ser Ala Asp Gly Thr Thr Val Thr Ser
785 790 795 800

Gly Ser Thr Lys Asp Thr Ser Leu Gln Ala Pro Pro Ser Tyr Glu Glu
805 810 815

Ser Val Tyr Asn Ser Gly Arg Lys Gly Pro Gly Pro Pro Ser Ser Asp
820 825 830

Ala Ser Thr Ala Ala Pro Pro Tyr Thr Asn Glu Gln Ala Tyr Gln Met
835 840 845

Leu Leu Ala Leu Ala Arg Leu Asp Ala Glu Gln Arg Ala Gln Gln Asn
850 855 860

Gly Thr Asp Ser Leu Asp Gly Arg Thr Gly Thr Gln Asp Lys Gly Gln
865 870 875 880

Lys Pro Asn Leu Leu Asp Arg Leu Arg His Arg Lys Asn Gly Tyr Arg
885 890 895

His Leu Lys Asp Ser Asp Glu Glu Glu Asn Val
900 905

<210> 22

<211> 907

<212> PRT

5 <213> Citomegalovirus humano, cepa Towne

<400> 22

Met Glu Ser Arg Ile Trp Cys Leu Val Val Cys Val Asn Leu Cys Ile
1 5 10 15

Val Cys Leu Gly Ala Ala Val Ser Ser Ser Ser Thr Arg Gly Thr Ser
20 25 30

Ala Thr His Ser His His Ser Ser His Thr Thr Ser Ala Ala His Ser
35 40 45

Arg Ser Gly Ser Val Ser Gln Arg Val Thr Ser Ser Gln Thr Val Ser
50 55 60

His Gly Val Asn Glu Thr Ile Tyr Asn Thr Thr Leu Lys Tyr Gly Asp
65 70 75 80

ES 2 753 138 T3

Val Val Gly Val Asn Thr Thr Lys Tyr Pro Tyr Arg Val Cys Ser Met
85 90 95

Ala Gln Gly Thr Asp Leu Ile Arg Phe Glu Arg Asn Ile Val Cys Thr
100 105 110

Ser Met Lys Pro Ile Asn Glu Asp Leu Asp Glu Gly Ile Met Val Val
115 120 125

Tyr Lys Arg Asn Ile Val Ala His Thr Phe Lys Val Arg Val Tyr Gln
130 135 140

Lys Val Leu Thr Phe Arg Arg Ser Tyr Ala Tyr Ile His Thr Thr Tyr
145 150 155 160

Leu Leu Gly Ser Asn Thr Glu Tyr Val Ala Pro Pro Met Trp Glu Ile
165 170 175

His His Ile Asn Ser His Ser Gln Cys Tyr Ser Ser Tyr Ser Arg Val
180 185 190

Ile Ala Gly Thr Val Phe Val Ala Tyr His Arg Asp Ser Tyr Glu Asn
195 200 205

Lys Thr Met Gln Leu Met Pro Asp Asp Tyr Ser Asn Thr His Ser Thr
210 215 220

Arg Tyr Val Thr Val Lys Asp Gln Trp His Ser Arg Gly Ser Thr Trp
225 230 235 240

Leu Tyr Arg Glu Thr Cys Asn Leu Asn Cys Met Val Thr Ile Thr Thr
245 250 255

Ala Arg Ser Lys Tyr Pro Tyr His Phe Phe Ala Thr Ser Thr Gly Asp
260 265 270

Val Val Asp Ile Ser Pro Phe Tyr Asn Gly Thr Asn Arg Asn Ala Ser
275 280 285

Tyr Phe Gly Glu Asn Ala Asp Lys Phe Phe Ile Phe Pro Asn Tyr Thr
290 295 300

Ile Val Ser Asp Phe Gly Arg Pro Asn Ser Ala Leu Glu Thr His Arg
305 310 315 320

Leu Val Ala Phe Leu Glu Arg Ala Asp Ser Val Ile Ser Trp Asp Ile

ES 2 753 138 T3

Arg Pro Val Val Ile Phe Asn Phe Ala Asn Ser Ser Tyr Val Gln Tyr
580 585 590

Gly Gln Leu Gly Glu Asp Asn Glu Ile Leu Leu Gly Asn His Arg Thr
595 600 605

Glu Glu Cys Gln Leu Pro Ser Leu Lys Ile Phe Ile Ala Gly Asn Ser
610 615 620

Ala Tyr Glu Tyr Val Asp Tyr Leu Phe Lys Arg Met Ile Asp Leu Ser
625 630 635 640

Ser Ile Ser Thr Val Asp Ser Met Ile Ala Leu Asp Ile Asp Pro Leu
645 650 655

Glu Asn Thr Asp Phe Arg Val Leu Glu Leu Tyr Ser Gln Lys Glu Leu
660 665 670

Arg Ser Ser Asn Val Phe Asp Leu Glu Glu Ile Met Arg Glu Phe Asn
675 680 685

Ser Tyr Lys Gln Arg Val Lys Tyr Val Glu Asp Lys Val Val Asp Pro
690 695 700

Leu Pro Pro Tyr Leu Lys Gly Leu Asp Asp Leu Met Ser Gly Leu Gly
705 710 715 720

Ala Ala Gly Lys Ala Val Gly Val Ala Ile Gly Ala Val Gly Gly Ala
725 730 735

Val Ala Ser Val Val Glu Gly Val Ala Thr Phe Leu Lys Asn Pro Phe
740 745 750

Gly Ala Phe Thr Ile Ile Leu Val Ala Ile Ala Val Val Ile Ile Ile
755 760 765

Tyr Leu Ile Tyr Thr Arg Gln Arg Arg Leu Cys Met Gln Pro Leu Gln
770 775 780

Asn Leu Phe Pro Tyr Leu Val Ser Ala Asp Gly Thr Thr Val Thr Ser
785 790 795 800

Gly Asn Thr Lys Asp Thr Ser Leu Gln Ala Pro Pro Ser Tyr Glu Glu
805 810 815

Ser Val Tyr Asn Ser Gly Arg Lys Gly Pro Gly Pro Pro Ser Ser Asp
820 825 830

ES 2 753 138 T3

Ala Ser Thr Ala Ala Pro Pro Tyr Thr Asn Glu Gln Ala Tyr Gln Met
835 840 845

Leu Leu Ala Leu Val Arg Leu Asp Ala Glu Gln Arg Ala Gln Gln Asn
850 855 860

Gly Thr Asp Ser Leu Asp Gly Gln Thr Gly Thr Gln Asp Lys Gly Gln
865 870 875 880

Lys Pro Asn Leu Leu Asp Arg Leu Arg His Arg Lys Asn Gly Tyr Arg
885 890 895

His Leu Lys Asp Ser Asp Glu Glu Glu Asn Val
900 905

<210> 23

<211> 906

<212> PRT

5 <213> Citomegalovirus humano, cepa AD169

<400> 23

Met Glu Ser Arg Ile Trp Cys Leu Val Val Cys Val Asn Leu Cys Ile
1 5 10 15

Val Cys Leu Gly Ala Ala Val Ser Ser Ser Ser Thr Ser His Ala Thr
20 25 30

Ser Ser Thr His Asn Gly Ser His Thr Ser Arg Thr Thr Ser Ala Gln
35 40 45

Thr Arg Ser Val Tyr Ser Gln His Val Thr Ser Ser Glu Ala Val Ser
50 55 60

His Arg Ala Asn Glu Thr Ile Tyr Asn Thr Thr Leu Lys Tyr Gly Asp
65 70 75 80

Val Val Gly Val Asn Thr Thr Lys Tyr Pro Tyr Arg Val Cys Ser Met
85 90 95

Ala Gln Gly Thr Asp Leu Ile Arg Phe Glu Arg Asn Ile Ile Cys Thr
100 105 110

Ser Met Lys Pro Ile Asn Glu Asp Leu Asp Glu Gly Ile Met Val Val
115 120 125

Tyr Lys Arg Asn Ile Val Ala His Thr Phe Lys Val Arg Val Tyr Gln
130 135 140

ES 2 753 138 T3

Lys Val Leu Thr Phe Arg Arg Ser Tyr Ala Tyr Ile Tyr Thr Thr Tyr
 145 150 155 160

Leu Leu Gly Ser Asn Thr Glu Tyr Val Ala Pro Pro Met Trp Glu Ile
 165 170 175

His His Ile Asn Lys Phe Ala Gln Cys Tyr Ser Ser Tyr Ser Arg Val
 180 185 190

Ile Gly Gly Thr Val Phe Val Ala Tyr His Arg Asp Ser Tyr Glu Asn
 195 200 205

Lys Thr Met Gln Leu Ile Pro Asp Asp Tyr Ser Asn Thr His Ser Thr
 210 215 220

Arg Tyr Val Thr Val Lys Asp Gln Trp His Ser Arg Gly Ser Thr Trp
 225 230 235 240

Leu Tyr Arg Glu Thr Cys Asn Leu Asn Cys Met Leu Thr Ile Thr Thr
 245 250 255

Ala Arg Ser Lys Tyr Pro Tyr His Phe Phe Ala Thr Ser Thr Gly Asp
 260 265 270

Val Val Tyr Ile Ser Pro Phe Tyr Asn Gly Thr Asn Arg Asn Ala Ser
 275 280 285

Tyr Phe Gly Glu Asn Ala Asp Lys Phe Phe Ile Phe Pro Asn Tyr Thr
 290 295 300

Ile Val Ser Asp Phe Gly Arg Pro Asn Ala Ala Pro Glu Thr His Arg
 305 310 315 320

Leu Val Ala Phe Leu Glu Arg Ala Asp Ser Val Ile Ser Trp Asp Ile
 325 330 335

Gln Asp Glu Lys Asn Val Thr Cys Gln Leu Thr Phe Trp Glu Ala Ser
 340 345 350

Glu Arg Thr Ile Arg Ser Glu Ala Glu Asp Ser Tyr His Phe Ser Ser
 355 360 365

Ala Lys Met Thr Ala Thr Phe Leu Ser Lys Lys Gln Glu Val Asn Met
 370 375 380

Ser Asp Ser Ala Leu Asp Cys Val Arg Asp Glu Ala Ile Asn Lys Leu
 385 390 395 400

ES 2 753 138 T3

Gln Gln Ile Phe Asn Thr Ser Tyr Asn Gln Thr Tyr Glu Lys Tyr Gly
 405 410 415

Asn Val Ser Val Phe Glu Thr Ser Gly Gly Leu Val Val Phe Trp Gln
 420 425 430

Gly Ile Lys Gln Lys Ser Leu Val Glu Leu Glu Arg Leu Ala Asn Arg
 435 440 445

Ser Ser Leu Asn Ile Thr His Arg Thr Arg Arg Ser Thr Ser Asp Asn
 450 455 460

Asn Thr Thr His Leu Ser Ser Met Glu Ser Val His Asn Leu Val Tyr
 465 470 475 480

Ala Gln Leu Gln Phe Thr Tyr Asp Thr Leu Arg Gly Tyr Ile Asn Arg
 485 490 495

Ala Leu Ala Gln Ile Ala Glu Ala Trp Cys Val Asp Gln Arg Arg Thr
 500 505 510

Leu Glu Val Phe Lys Glu Leu Ser Lys Ile Asn Pro Ser Ala Ile Leu
 515 520 525

Ser Ala Ile Tyr Asn Lys Pro Ile Ala Ala Arg Phe Met Gly Asp Val
 530 535 540

Leu Gly Leu Ala Ser Cys Val Thr Ile Asn Gln Thr Ser Val Lys Val
 545 550 555 560

Leu Arg Asp Met Asn Val Lys Glu Ser Pro Gly Arg Cys Tyr Ser Arg
 565 570 575

Pro Val Val Ile Phe Asn Phe Ala Asn Ser Ser Tyr Val Gln Tyr Gly
 580 585 590

Gln Leu Gly Glu Asp Asn Glu Ile Leu Leu Gly Asn His Arg Thr Glu
 595 600 605

Glu Cys Gln Leu Pro Ser Leu Lys Ile Phe Ile Ala Gly Asn Ser Ala
 610 615 620

Tyr Glu Tyr Val Asp Tyr Leu Phe Lys Arg Met Ile Asp Leu Ser Ser
 625 630 635 640

Ile Ser Thr Val Asp Ser Met Ile Ala Leu Asp Ile Asp Pro Leu Glu

ES 2 753 138 T3

				645						650						655
Asn	Thr	Asp	Phe	Arg	Val	Leu	Glu	Leu	Tyr	Ser	Gln	Lys	Glu	Leu	Arg	
			660					665					670			
Ser	Ser	Asn	Val	Phe	Asp	Leu	Glu	Glu	Ile	Met	Arg	Glu	Phe	Asn	Ser	
		675					680					685				
Tyr	Lys	Gln	Arg	Val	Lys	Tyr	Val	Glu	Asp	Lys	Val	Val	Asp	Pro	Leu	
	690					695					700					
Pro	Pro	Tyr	Leu	Lys	Gly	Leu	Asp	Asp	Leu	Met	Ser	Gly	Leu	Gly	Ala	
705					710					715					720	
Ala	Gly	Lys	Ala	Val	Gly	Val	Ala	Ile	Gly	Ala	Val	Gly	Gly	Ala	Val	
				725					730					735		
Ala	Ser	Val	Val	Glu	Gly	Val	Ala	Thr	Phe	Leu	Lys	Asn	Pro	Phe	Gly	
			740					745					750			
Ala	Phe	Thr	Ile	Ile	Leu	Val	Ala	Ile	Ala	Val	Val	Ile	Ile	Thr	Tyr	
		755					760					765				
Leu	Ile	Tyr	Thr	Arg	Gln	Arg	Arg	Leu	Cys	Thr	Gln	Pro	Leu	Gln	Asn	
	770					775					780					
Leu	Phe	Pro	Tyr	Leu	Val	Ser	Ala	Asp	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Ser	Gly	
785					790					795					800	
Ser	Thr	Lys	Asp	Thr	Ser	Leu	Gln	Ala	Pro	Pro	Ser	Tyr	Glu	Glu	Ser	
				805					810					815		
Val	Tyr	Asn	Ser	Gly	Arg	Lys	Gly	Pro	Gly	Pro	Pro	Ser	Ser	Asp	Ala	
			820					825					830			
Ser	Thr	Ala	Ala	Pro	Pro	Tyr	Thr	Asn	Glu	Gln	Ala	Tyr	Gln	Met	Leu	
		835					840					845				
Leu	Ala	Leu	Ala	Arg	Leu	Asp	Ala	Glu	Gln	Arg	Ala	Gln	Gln	Asn	Gly	
	850					855					860					
Thr	Asp	Ser	Leu	Asp	Gly	Gln	Thr	Gly	Thr	Gln	Asp	Lys	Gly	Gln	Lys	
865					870					875					880	
Pro	Asn	Leu	Leu	Asp	Arg	Leu	Arg	His	Arg	Lys	Asn	Gly	Tyr	Arg	His	
				885					890					895		

ES 2 753 138 T3

Leu Lys Asp Ser Asp Glu Glu Glu Asn Val
900 905

- 5
- <210> 24
 - <211> 7585
 - <212> ADN
 - <213> Secuencia artificial

 - <220>
 - <223> Ectodominio de gH de HCMV fusionado a la etiqueta myc-(his)6 del extremo C

 - <400> 24

ES 2 753 138 T3

gacggatcgg gagatctccc gatcccctat ggtgcactct cagtacaatc tgctctgatg 60
ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtggt ggaggtcgct gagtagtgcg 120
cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc 180
ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgcg atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt 240
gattattgac tagttattaa tagtaatcaa ttacggggtc attagttcat agcccatata 300
tggagtccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc 360
cccgccatt gacgtcaata atgacgatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc 420
attgacgtca atgggtggag tatttacggg aaactgccc cttggcagta catcaagtgt 480
atcatatgcc aagtacgcc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt 540
atgccagta catgacctta tgggactttc ctacttgga gtacatctac gtattagtca 600
tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg 660
actcacggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc 720
aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc ccattgacg caaatgggcg 780
gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaacca 840
ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctcaatag ggagacccaa gctggctagc 900
gccacatga ggccctggcct gccctctac ctgatcatcc tggccgtgtg cctgttcagc 960
cacctgctgt ccagcagata cggcgccgag gccgtgagcg agcccctgga caaggctttc 1020
cacctgctgc tgaacaccta cggcagacc atccggtttc tgcgggagaa caccaccag 1080
tgcacctaca acagcagcct gcggaacagc accgtcgtga gagagaacgc catcagcttc 1140
aactttttcc agagctacaa ccagtactac gtgttcaca tgcccagatg cctgtttgcc 1200
ggccctctgg ccgagcagtt cctgaaccag gtggacctga ccgagacact ggaaagatac 1260
cagcagcggc tgaataccta cgccctgggtg tccaaggacc tggccagcta ccggtccttt 1320
agccagcagc tcaaggctca ggatagcctc ggcgagcagc ctaccaccgt gccccctccc 1380
atcgacctga gcatccccca cgtgtggatg cctccccaga ccaccctca cggctggacc 1440
gagagccaca ccacctccg cctgcacaga cccacttca accagacctg catcctgttc 1500

ES 2 753 138 T3

gacggccacg acctgctgtt tagcacogtg accccctgcc tgcaccaggg cttctacctg 1560
 atcgacgagc tgagatacgt gaagatcacc ctgaccgagg atttcttcgt ggtcaccgtg 1620
 tccatcgacg acgacacccc catgctgctg atcttcggcc acctgcccag agtgctgttc 1680
 aaggccccct accagcggga caacttcata ctgcggcaga ccgagaagca cgagctgctg 1740
 gtgctggtca agaaggacca gctgaaccgg cactcctacc tgaaggacce cgacttcctg 1800
 gacgcccgcc tggacttcaa ctacctggac ctgagcgcgc tgctgagaaa cagcttcacc 1860
 agatacgccg tggacgtgct gaagtccgga cgggtgccaga tgctcgatcg gccgaccgtg 1920
 gagatggcct tcgcctatgc cctcgccctg ttccgctgct ccagacagga agaggctggc 1980
 gccaggtgt cagtgccag agccctggat agacaggccg ccctgctgca gatccaggaa 2040
 ttcatgatca cctgcctgag ccagaccccc cctagaacca ccctgctgct gtacccccaca 2100
 gccgtggatc tggccaagag ggcctgtgg accccaacc agatcacoga catcacaagc 2160
 ctgctgcccg tcgtgtacat cctgagcaag cagaaccagc agcacctgat cccccagtgg 2220
 gccctgagac agatcgccga cttcgccctg aagctgcaca agaccatct ggccagcttt 2280
 ctgagcgcct tcgccaggca ggaactgtac ctgatgggca gcctggtcca cagcatgctg 2340
 gtgcatacca ccgagcggcg ggagatcttc atcgtggaga caggcctgtg tagcctggcc 2400
 gagctgtccc actttacca gctgctggcc caccctcacc acgagtacct gagcgacctg 2460
 tacacccccct gcagcagcag cggcagacgg gaccacagcc tggaacggct gaccagactg 2520
 ttccccgatg ccaccgtgcc tgctacagtg cctgccgccc tgtccatcct gtccaccatg 2580
 cagcccagca ccctggaaac cttccccgac ctgttctgcc tgcccctggg cgagagcttt 2640
 agcgcctga ccgtgtccga gcacgtgtcc tacatcgtga ccaatcagta cctgatcaag 2700
 ggcacagct accccgtgtc caccacagtc gtgggcccaga gcctgatcat caccagacc 2760
 gacagccaga ccaagtgcga gctgaccggg aacatgcaca ccacacacag catcacctg 2820
 gccctgaaca tcagcctgga aaactgcgct ttctgtcagt ctgccctgct ggaatacgac 2880
 gataccagc gcgtgatcaa catcatgtac atgcacgaca gcgacgacgt gctgttcgcc 2940
 ctggaccctt acaacgaggt ggtggtgtcc agccccgga cccactacct gatgctgctg 3000
 aagaacggca ccgtgctgga agtgaccgac gtgggtgggg acgccaccga cggtagcaag 3060
 cttgggcccg acaaaaaact catctcagaa gaggatctga atagcgcctg cgaccatcat 3120
 catcatcatc attgagtta acgggtctcc agcttaagtt taaaccgctg atcagcctcg 3180
 actgtgcctt ctagtgtcca gccatctgtt gtttgccct cccccgtgcc ttccttgacc 3240
 ctggaagggt cactcccac tgcctttcc taataaatg aggaaattgc atcgattgt 3300
 ctgagtaggt gtcattctat tctggggggg ggggtggggc aggacagcaa gggggaggat 3360
 tgggaagaca atagcaggca tgctggggat gcgggtgggt ctatggcttc tgaggcggaa 3420

ES 2 753 138 T3

agaaccagct ggggctctag ggggtatccc cacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg 3480
 gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc gctacacttg ccagcgcgcc agcgcgccgt 3540
 cctttcgctt tcttcccttc ctttctcgcc acgttcgccc gctttccccg tcaagctcta 3600
 aatcgggggc tccctttagg gttccgattt agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa 3660
 cttgattagc gtgatggttc acgtagtggg ccatcgccct gatagacggg ttttcgccct 3720
 ttgacgttgg agtccacggt ctttaatagt ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc 3780
 aaccctatct cggtctattc ttttgattta taagggattt tgccgatttc ggcctattgg 3840
 ttaaaaaatg agctgattta acaaaaattt aacgcgaatt aattctgtgg aatgtgtgtc 3900
 agttagggtg tggaaagtcc ccaggctccc cagcaggcag aagtatgcaa agcatgcatc 3960
 tcaattagtc agcaaccagg tgtggaaagt ccccaggctc cccagcaggc agaagtatgc 4020
 aaagcatgca tctcaattag tcagcaacca tagtcccgcc cctaactccg cccatcccgc 4080
 ccctaactcc gcccgattcc gccattctc cgccccatgg ctgactaatt ttttttattt 4140
 atgcagaggc cgaggccgcc tctgcctctg agctattcca gaagtagtga ggaggctttt 4200
 ttggaggcct aggcttttgc aaaaagctcc cgggagcttg tatatccatt ttcggatctg 4260
 atcaagagac aggatgagga tcgtttcgca tgattgaaca agatggattg cacgcaggtt 4320
 ctccggccgc ttgggtggag aggctattcg gctatgactg ggcacaacag acaatcggct 4380
 gctctgatgc cgccgtgttc cggctgtcag cgcagggggc cccggttctt tttgtcaaga 4440
 ccgacctgtc cggtgccctg aatgaactgc aggacgaggc agcgcggcta tcgtggctgg 4500
 ccacgacggg cgttccttgc gcagctgtgc tcgacgttgt cactgaagcg ggaagggact 4560
 ggctgctatt gggcgaagtg cgggggcagg atctcctgtc atctcacctt gctcctgccg 4620
 agaaagtatc catcatggct gatgcaatgc ggcggctgca tacgcttgat ccggctacct 4680
 gccattcga ccaccaagcg aacatcgca tcgagcgagc acgtactcgg atggaagccg 4740
 gtcttgcga tcaggatgat ctggacgaag agcatcaggg gctcgcgcca gccgaactgt 4800
 tcgccaggct caaggcgcgc atgcccagc gcgaggatct cgtcgtgacc catggcgatg 4860
 cctgcttgcc gaatatcatg gtggaaaatg gccgcttttc tggattcatc gactgtggcc 4920
 ggctgggtgt ggcggaccgc tatcaggaca tagcgttggc taccctgat attgctgaag 4980
 agcttggcgg cgaatgggct gaccgcttcc tcgtgcttta cggtatcgcc gctcccgatt 5040
 cgcagcgcac cgccttctat cgccttcttg acgagttctt ctgagcggga ctctggggtt 5100
 cgaaatgacc gaccaagcga cgcaccaact gccatcacga gatttcgatt ccaccgccgc 5160
 cttctatgaa aggttgggct tcggaatcgt tttccgggac gccggctgga tgatcctcca 5220
 gcgcggggat ctcatgctgg agttcttcgc ccaccccaac ttgtttattg cagcttataa 5280

ES 2 753 138 T3

tggttacaaa taaagcaata gcatcacaaa tttcacaaat aaagcatttt tttcaactgca 5340
 ttctagttgt ggtttgtcca aactcatcaa tgtatcttat catgtctgta taccgtcgac 5400
 ctctagctag agcttggcgt aatcatggtc atagctgttt cctgtgtgaa attggtatcc 5460
 gctcacaatt ccacacaaca tacgagccgg aagcataaag tgtaaagcct ggggtgccta 5520
 atgagtgagc taactcacat taattgcggt gcgctcactg cccgctttcc agtcgggaaa 5580
 cctgtcgtgc cagctgcatt aatgaatcgg ccaacgcgcg gggagaggcg gtttgcgat 5640
 tgggcgctct tccgcttctt cgctcactga ctogctgcgc tccgtcgttc ggctgcggcg 5700
 agcggtatca gctcactcaa aggcgtaat acggttatcc acagaatcag gggataacgc 5760
 aggaaagaac atgtgagcaa aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa aggccgcggt 5820
 gctggcgttt ttccataggc tccgcccccc tgacgagcat cacaaaaatc gacgctcaag 5880
 tcagaggtag cgaaaccgga caggactata aagataccag gcgtttcccc ctggaagctc 5940
 cctcgtgcgc tctcctgttc cgaccctgcc gcttaccgga tacctgtccg cttttctccc 6000
 ttcgggaagc gtggcgcttt ctcatagctc acgctgtagg tatctcagtt cgggtgtaggt 6060
 cgttcgctcc aagctgggct gtgtgcacga acccccgtt cagcccgacc gctgcgcctt 6120
 atccggtaac tatcgtcttg agtccaaccc ggtaagacac gacttatcgc cactggcagc 6180
 agccactggt aacaggatta gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag agttcttgaa 6240
 gtggtggcct aactacggct aactagaag aacagtattt ggtatctgcg ctctgctgaa 6300
 gccagttacc ttcggaaaaa gagtggtag ctcttgatcc ggcaaaaaa ccaccgctgg 6360
 tagcggtagt ttttttgttt gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaag gatctcaaga 6420
 agatcctttg atcttttcta cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact cacgtaagg 6480
 gattttggtc atgagattat caaaaaggat cttcacctag atccttttaa attaaaaatg 6540
 aagttttaaa tcaatctaaa gtatatatga gtaaacttgg tctgacagtt accaatgctt 6600
 aatcagtgag gcacctatct cagcgatctg tctatttctg tcatccatag ttgcctgact 6660
 ccccgctcgt tagataacta cgatacggga gggcttacca tctggccccca gtgctgcaat 6720
 gataccgcga gaccacgct caccggctcc agatttatca gcaataaacc agccagccgg 6780
 aagggccgag cgcagaagtg gtccctgcaac tttatccgcc tccatccagt ctattaattg 6840
 ttgccgggaa gctagagtaa gtagttcgcc agttaatagt ttgcgcaacg ttggtgcat 6900
 tgctacaggc atcgtgggtg cacgctcgtc gtttggtatg gcttcattca gctccggttc 6960
 ccaacgatca aggcgagtta catgatcccc catggtgtgc aaaaaagcg ttagctcctt 7020
 cggtcctccg atcgttgtca gaagtaagtt ggccgcagtg ttatcactca tggttatggc 7080
 agcactgcat aattctctta ctgtcatgcc atccgtaaga tgcttttctg tgactggtga 7140
 gtactcaacc aagtcattct gagaatagtg tatgcggcga ccgagttgct cttgcccggc 7200

ES 2 753 138 T3

gtcaatacgg gataataccg cgccacatag cagaacttta aaagtgctca tcattggaaa 7260
acgttcttcg gggcgaaaac tctcaaggat cttaccgctg ttgagatcca gttc gatgta 7320
accactcgt gcaccaact gatcttcagc atcttttact ttcaccagcg tttctgggtg 7380
agcaaaaaca ggaaggcaaa atgccgcaaa aaaggaata agggcgacac ggaaatggtg 7440
aatactcata ctcttccttt ttcaatatta ttgaagcatt ttcagggtt attgtctcat 7500
gagcggatac atatttgaat gtatttagaa aaataaacia ataggggttc cgcgcacatt 7560
tccccgaaaa gtgccacctg acgtc 7585

<210> 25

<211> 5156

<212> ADN

<213> Citomegalovirus humano

5

<400> 25

ES 2 753 138 T3

gccgcggaat	ttcgactcta	ggccattgca	tacgttgat	ctatatcata	atatgtacat	60
ttatattggc	tcatgtccaa	tatgaccgcc	atggtgacat	tgattattga	ctagttatta	120
atagtaatca	attacggggt	cattagttca	tagcccatat	atggagttcc	gcgttacata	180
acttacggta	aatggcccg	ctggctgacc	gccaacgac	ccccgccat	tgacgtcaat	240
aatgacgtat	gttcccatag	taacgccaat	agggactttc	cattgacgtc	aatgggtgga	300
gtatttacgg	taaactgccc	acttggcagt	acatcaagtg	tatcatatgc	caagtccgcc	360
ccctattgac	gtcaatgacg	gtaaatggcc	cgctggcat	tatgccagat	acatgacctt	420
acgggacttt	cctacttggc	agtacatcta	cgtattagtc	atcgctatta	ccatggtgat	480
gcggttttgg	cagtacacca	atgggcgtgg	atagcggttt	gactcacggg	gatttccaag	540
tctccacccc	attgacgtca	atgggagttt	gttttggcac	caaatcaac	gggactttcc	600
aaaatgtcgt	aataaccccg	ccccgttgc	gcaaatgggc	gtaggcgtg	tacggtggga	660
ggtctatata	agcagagctc	gtttagttaa	ccgtcagatc	gcctggagac	gcatccacg	720
ctgttttgac	ctccatagaa	gacaccggga	ccgatccagc	ctccgcggcc	gggaacggtg	780
cattggaacg	cggattcccc	gtgccaagag	tgacgtaagt	accgcctata	gactctatag	840
gcacaccctt	ttggctctta	tgcatgctat	actgtttttg	gcttggggcc	tatacacccc	900
cgcttcctta	tgctataggt	gatggtatag	cttagcctat	aggtgtgggt	tattgaccat	960
tattgaccac	tcccctattg	gtgacgatac	ttccattac	taatccataa	catggctctt	1020
tgccacaact	atctctattg	gctatatgcc	aatactctgt	ccttcagaga	ctgacacgga	1080
ctctgtatth	ttacaggatg	gggtccatt	tattatthac	aaattcacat	atacaacaac	1140
gccgtcccc	gtgcccgcag	tttttattaa	acatagcgtg	ggatctccac	gcgaatctcg	1200
ggtacgtgth	ccggacatgg	gctcttctcc	ggtagcggcg	gagcttccac	atccgagccc	1260

ES 2 753 138 T3

tgggccatg cctccagcgg ctcatggtcg ctcggcagct ccttgctcct aacagtggag 1320
 gccagactta ggcacagcac aatgcccacc accaccagtg tgccgcacaa ggccgtggcg 1380
 gtagggatg tgtctgaaaa tgagctcgga gattgggctc gcaccgctga cgcagatgga 1440
 agacttaagg cagcggcaga agaagatgca ggcagctgag ttgttgatt ctgataagag 1500
 tcagaggtaa ctcccgttgc ggtgctgta acggtggagg gcagtgtagt ctgagcagta 1560
 ctggttgctg ccgcgcgcgc caccagacat aatagctgac agactaacag actgttcctt 1620
 tccatgggtc ttttctgcag tcaccgtcgt cgacgccacc atgtgcagaa ggcccactg 1680
 cggcttcagc ttcagccctg gaccctgat cctgctgtgg tgctgcctgc tgctgcctat 1740
 cgtgtcctct gccgccgtgt ctgtggcccc tacagccgcc gagaaggtgc cagccgagtg 1800
 ccccgagctg accagaagat gcctgctggg cgaggtgttc gaggcgaca agtacgagag 1860
 ctggctgcgg cccctggtca acgtgaccgg cagagatggc cccctgagcc agctgatccg 1920
 gtacagacct gtgacccccg aggccgcaa tagcgtgctg ctggacgagg ctttctgga 1980
 taccctggcc ctgctgtaca acaaccccga ccagctgaga gccctgctga ccctgctgtc 2040
 cagcgacacc gccccagat ggatgaccgt gatgccccgc tacagcgagt gtggagatgg 2100
 cagccctgcc gtgtacacct gcgtggacga cctgtgcaga ggctacgacc tgaccagact 2160
 gagctacggc cggctccatct tcacagagca cgtgctgggc ttcgagctgg tgccccccag 2220
 cctgttcaac gtggtggtgg ccatccgaa cgaggccacc agaaccaaca gagccgtgcg 2280
 gctgcctgtg tctacagccg ctgcacctga gggcatcaca ctgttctacg gcctgtacaa 2340
 cgccgtgaaa gagttctgcc tccggcacca gctggatccc cccctgctga gacacctgga 2400
 caagtactac gccggcctgc ccccagagct gaagcagacc agagtgaacc tgcccgccca 2460
 cagcagatat ggccctcagg ccgtggacgc cagatgataa tctagaaagc catggatctc 2520
 ggatccacta cgcgttagag ctgctgatac agcctcgact gtgccttcta gttgccagcc 2580
 atctgttgtt tgccccctcc cctgacctc ottgacctg gaaggtgcca ctcccactgt 2640
 cctttcctaa taaaatgagg aaattgcatc gcattgtctg agtaggtgtc attctattct 2700
 ggggggtggg gtggggcagc acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata gcaggggggt 2760
 gggcgaagaa ctccagcatg agatccccgc gctggaggat catccagccg gcgtcccga 2820
 aaacgattcc gaagcccaac ctttcataga aggcggcggg ggaatcgaat tctcgtgatg 2880
 gcaggttggg cgtcgttgg tcggtcattt cgaaccccag agtcccgtc agaagaactc 2940
 gtcaagaagg cgatagaagg cgatgcctg cgaatcggga gcggcgatac cgtaaagcac 3000
 gaggaagcgg tcagccatt cgccgcaag ctcttcagca atatcacggg tagccaacgc 3060
 tatgtcctga tagcgtccg ccacaccag ccggccacag tcgatgaatc cagaaaagcg 3120

ES 2 753 138 T3

gccattttcc accatgatat tcggcaagca ggcacgcga tgggtcacga cgagatcctc 3180
 gccgtcgggc atgcgcgcct tgagcctggc gaacagttcg gctggcgcgga gccctgatg 3240
 ctcttcgtcc agatcatcct gatcgacaag accggcttcc atccgagtac gtgctcgctc 3300
 gatgcgatgt ttcgcttggg ggtcgaatgg gcaggtagcc ggatcaagcg tatgcagccg 3360
 ccgcattgca tcagccatga tggatacttt ctccggcagga gcaaggtgag atgacaggag 3420
 atcctgcccc ggcacttcgc ccaatagcag ccagtcctt cccgcttcag tgacaacgtc 3480
 gagcacagct gcgcaaggaa cgcctcgtcg gccagccac gatagccgcg ctgcctcgtc 3540
 ctgcagttca ttcagggcac cggacaggtc ggtcttgaca aaaagaaccg ggcgcccctg 3600
 cgctgacagc cggaaacagc cggcatcaga gcagccgatt gtctgttgtg cccagtcata 3660
 gccgaatagc ctctccaccc aagcggccgg agaacctgcy tgcaatccat cttgttcaat 3720
 catgcgaaac gatcctcctc ctgtctcttg atcagatctt gatcccctgc gccatcagat 3780
 ccttggcggc aagaaagcca tccagtttac tttgcagggc ttcccaacct taccagaggg 3840
 cgccccagct ggcaattccg gttcgcttgc tgtccataaa accgcccagt ctagctatcg 3900
 ccatgtaagc ccaactgcaag ctacctgctt tctctttgcy cttgogtttt cccttgtcca 3960
 gatagcccag tagctgacat tcatccgggg tcagcacctt ttctgcggac tggctttcta 4020
 cgtgttccgc ttcccttagc agcccttgcy ccctgagtgc ttgogggcagc gtgaagctaa 4080
 ttcattggtta aatttttgtt aaatcagctc attttttaac caataggccg aaatcggcaa 4140
 aatcccttat aatcaaaaag aatagccga gataggggtg agtgttgttc cagtttgaa 4200
 caagagtcca ctattaaaga acgtggactc caacgtcaaa gggcgaaaaa ccgtctatca 4260
 gggcgatggc cggatcagct tatgcggtgt gaaataccgc acagatgcyt aaggagaaaa 4320
 taccgcatca ggcgctcttc cgcttctcg ctactgact cgctgcyctc ggtcgttcgg 4380
 ctgcggcgag cggtatcagc tcaactcaaag gcggtaatac ggttatccac agaatcaggg 4440
 gataacgcag gaaagaacat gtgagcaaaa ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag 4500
 gcccggttgc tggcgttttt ccataggctc cgccccctg acgagcatca caaaaatcga 4560
 cgctcaagtc agaggtggcg aaaccgaca ggactataaa gataccaggc gtttccccct 4620
 ggaagctccc tcgtgcgctc tcctgttcog accctgcygc ttaccggata cctgtccgcc 4680
 tttctccctt cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac gctgtaggta tctcagttcg 4740
 gtgtaggtcg ttogctccaa gctgggctgt gtgcacgaac ccccggttca gcccgaccgc 4800
 tgcgcttat ccgtaacta tcgtcttgag tccaaccgcy taagacacga cttatcgcca 4860
 ctggcagcag ccaactggtaa caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg tgctacagag 4920
 ttcttgaagt ggtggcctaa ctacggctac actagaagga cagtatttgg tatctgcgct 4980
 ctgctgaagc cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct cttgatccgg caaacaacc 5040

ES 2 753 138 T3

accgctggta gcggtggttt ttttgtttgc aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaaagga 5100
 tctcaagaag atcctttgat cttttctact gaacggtgat ccccaccgga attgcg 5156

<210> 26
 <211> 4835
 <212> ADN
 <213> Citomegalovirus humano

5

<400> 26
 gccgcggaat ttcgactcta ggccattgca tacgttgtat ctatatcata atatgtacat 60
 ttatattggc tcatgtccaa tatgaccgcc atgttgacat tgattattga ctagttatta 120
 atagtaatca attacggggt cattagttca tagcccatat atggagtcc gcgttacata 180
 acttacggta aatggcccgc ctggctgacc gcccaacgac ccccgcccat tgacgtcaat 240
 aatgacgtat gttcccatag taacgccaat agggactttc cattgacgtc aatgggtgga 300
 gtatttacgg taaactgcc acttggcagt acatcaagtg tatcatatgc caagtccgcc 360
 ccctattgac gtcaatgacg gtaaattggc cgcctggcat tatgccagat acatgacctt 420
 acgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc atcgctatta ccatggtgat 480
 gcggttttgg cagtacacca atgggcgtgg atagcggttt gactcacggg gatttccaag 540
 tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac caaatcaac gggactttcc 600
 aaaatgtcgt aataaccccc ccccgttgac gcaaatgggc ggtaggcgtg tacgggtggga 660
 ggtctatata agcagagctc gtttagtgaa ccgtcagatc gcctggagac gccatccacg 720
 ctgttttgac ctccatagaa gacaccggga ccgatccagc ctccgcggcc gggaacggtg 780
 cattggaacg cggattcccc gtgccaagag tgacgtaagt accgcctata gactctatag 840
 gcacaccctt ttggctctta tgcatgctat actgtttttg gcttggggcc tatacacccc 900
 cgcttcctta tgctataggt gatggtatag cttagcctat aggtgtgggt tattgacctt 960
 tattgaccac tcccctattg gtgacgatac tttccattac taatccataa catggctctt 1020
 tgccacaact atctctattg gctatatgcc aataactctgt ccttcagaga ctgacacgga 1080
 ctctgtatth ttacaggatg ggggccatt tattatttac aaattcacat atacaacaac 1140
 gccgtcccc gtgcccgcag tttttattaa acatagcgtg ggatctccac gcgaatctcg 1200
 ggtacgtggt ccggacatgg gctcttctcc ggtagcggcg gagcttccac atccgagccc 1260
 tgggtccatg cctccagcgg ctcatggtcg ctccgcagct ccttgcctct aacagtggag 1320
 gccagactta ggcacagcac aatgcccacc accaccagtg tgccgcacaa ggccgtggcg 1380
 gtaggggatg tgtctgaaaa tgagctcgga gattgggctc gcaccgctga cgcagatgga 1440
 agacttaagg cagcggcaga agaagatgca ggcagctgag ttgttgatt ctgataagag 1500
 tcagaggtaa ctcccgttgc ggtgctgtta acgggtggagg gcagtgtagt ctgagcagta 1560

ES 2 753 138 T3

ctcgttgctg ccgcgcgcgc caccagacat aatagctgac agactaacag actgttcott 1620
tccatgggtc ttttctgcag tcaccgtcgt cgacgccacc atgagcccca aggacctgac 1680
ccccttcctg acaaccctgt ggctgctcct gggccatagc agagtgccta gagtgcgggc 1740
cgaggaatgc tgcgagttca tcaacgtgaa ccaccccccc gagcgggtgct acgacttcaa 1800
gatgtgcaac cggttcaccg tggccctgag atgccccgac ggcgaagtgt gctacagccc 1860
cgagaaaacc gccgagatcc ggggcatcgt gaccaccatg acccacagcc tgaccocgca 1920
ggtggtgcac aacaagctga ccagctgcaa ctacaacccc ctgtacctgg aagccgacgg 1980
ccggatcaga tgcggcaaag tgaacgacaa ggcccagtac ctgctgggag ccgccggaag 2040
cgtgccctac cggtgatca acctggaata cgacaagatc acccggatcg tgggcctgga 2100
ccagtacctg gaaagcgtga agaagcacia gcggctggac gtgtgcagag ccaagatggg 2160
ctacatgctg cagtgataat ctagaaagcc atggatatcg gatccactac gcgttagagc 2220
tcgctgatca gcctcgactg tgccttctag ttgccagcca tctgttgttt gccctcccc 2280
cgtgccttcc ttgaccctgg aaggtgccac tcccactgtc ctttcctaata aaaatgagga 2340
aattgcatcg cattgtctga gtagggtca ttctattctg gggggtgggg tggggcagga 2400
cagcaagggg gaggattggg aagacaatag caggggggtg ggcgaagaac tccagcatga 2460
gatccccgcg ctggaggatc atccagccgg cgtcccggaa aacgattccg aagcccaacc 2520
tttcatagaa ggcggcggtg gaatcgaat ctctgatgg caggttgggc gtcgcttggg 2580
cggtcatttc gaaccccaga gtcccgtca gaagaactcg tcaagaaggc gatagaaggc 2640
gatgcgctgc gaatcgggag cggcgatacc gtaaagcacg aggaagcggg cagcccattc 2700
gccgccaagc tcttcagcaa taccacgggt agccaacgct atgtcctgat agcgggtccgc 2760
cacaccagc cggccacagt cgatgaatcc agaaaagcgg ccattttcca ccatgatatt 2820
cggcaagcag gcatcgccat gggtcacgac gagatcctcg ccgtcgggca tgcgcgcctt 2880
gagcctggcg aacagttcgg ctggcgcgag cccctgatgc tcttcgtcca gatcatcctg 2940
atcgacaaga ccggttcca tccgagtacg tgctcgctcg atgcgatgtt tcgcttgggtg 3000
gtcgaatggg caggtagccg gatcaagcgt atgcagccgc cgcattgcat cagccatgat 3060
ggatactttc tcggcaggag caaggtgaga tgacaggaga tcctgccccg gcaacttcgcc 3120
caatagcagc cagtcccttc ccgcttcagt gacaacgtcg agcacagctg cgcaaggaac 3180
gcccgtcgtg gccagccacg atagccgcgc tgctcgtcc tgcagttcat tcagggcacc 3240
ggacaggtcg gtcttgacaa aaagaaccgg gcgcccctgc gctgacagcc ggaacacggc 3300
ggcatcagag cagccgattg tctgttgtgc ccagtcatag ccgaatagcc tctccacca 3360
agcggccgga gaacctgcgt gcaatccatc ttgttcaatc atgcgaaacg atcctcatcc 3420

ES 2 753 138 T3

tgtctcttga tcagatcttg atcccctgcg ccatcagatc cttggcggca agaaagccat 3480
ccagtttact ttgcagggct tcccaacctt accagagggc gccccagctg gcaattccgg 3540
ttcgcttgct gtccataaaa cgcgccagtc tagctatcgc catgtaagcc cactgcaagc 3600
tacctgcttt ctctttgctg ttgcgttttc ccttgtccag atagcccagt agctgacatt 3660
catccggggg cagcaccggt tctgctgact ggctttctac gtgttccgct tccttttagca 3720
gcccttgctg cctgagtgct tgcggcagcg tgaagctaata tcatggttaa atttttgtta 3780
aatcagctca ttttttaacc aataggccga aatcggcaaa atcccttata aatcaaaaga 3840
atagcccag ataggggttga gtgttggtcc agtttggaac aagagtccac tattaaagaa 3900
cgtggactcc aacgtcaaag ggcgaaaaac cgtctatcag ggcgatggcc ggatcagctt 3960
atgctggtg aaataccgca cagatgcgta aggagaaaat accgcatcag gcgctcttcc 4020
gcttctctgc tcaactgact gctgctgctg gctgttcggc tgcggcgagc ggtatcagct 4080
cactcaaagg cggtaatacg gttatccaca gaatcagggg ataacgcagg aaagaacatg 4140
tgagcaaaag gccagcaaaa ggccaggaac cgtaaaaagg ccgcgttgct ggcgtttttc 4200
cataggctcc gccccctga cgagcatcac aaaaatcgac gctcaagtca gaggtggcga 4260
aaccgacag gactataaag ataccaggcg tttcccctg gaagctccct cgtgctctct 4320
cctgttccga ccctgccgct taccggatac ctgtccgctt ttctcccttc ggaagcgtg 4380
gcgctttctc atagctcacg ctgtaggtat ctgagttcgg tgtaggtcgt tcgctccaag 4440
ctgggctgtg tgcacgaacc ccccgttcag cccgaccgct gcgccttata cggtaaactat 4500
cgtcttgagt ccaaccggg aagacacgac ttatcgccac tggcagcagc cactggtaac 4560
aggattagca gagcgaggta tgtaggcggg gctacagagt tcttgaagtg gtggcctaac 4620
tacggctaca ctagaaggac agtatttggg atctgcgctc tgctgaagcc agttaccttc 4680
ggaaaaagag ttggtagctc ttgatccggc aaacaaacca ccgctggtag cggtggtttt 4740
tttgtttgca agcagcagat tacgcgcaga aaaaaaggat ctcaagaaga tcctttgatc 4800
ttttctactg aacggtgatc cccaccggaa ttgctg 4835

<210> 27
<211> 4964
<212> ADN
<213> Citomegalovirus humano

5

<400> 27
gccgcggaat ttcgactcta ggccattgca tacgttgat ctatatcata atatgtacat 60
ttatattggc tcatgtccaa tatgaccgcc atgttgacat tgattattga ctagttatta 120
atagtaatca attacggggg cattagttca tagccatata atggagttcc gcgttacata 180
acttacggta aatggcccgct ctggctgacc gcccaacgac ccccgcccat tgacgtcaat 240

ES 2 753 138 T3

aatgacgtat gttcccatag taacgccaat agggactttc cattgacgtc aatgggtgga 300
gtatttacgg taaactgccc acttggcagt acatcaagtg tatcatatgc caagtccgcc 360
ccctattgac gtcaatgacg gtaaattggcc cgctggcat tatgccagc acatgacctt 420
acgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc atcgctatta ccatggtgat 480
gcggttttgg cagtacacca atgggcgtgg atagcggttt gactcacggg gatttccaag 540
tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac caaaatcaac gggactttcc 600
aaaatgtcgt aataaccccg ccccggtgac gcaaattgggc ggtaggcgtg tacgggtgga 660
ggtctatata agcagagctc gtttagtgaa ccgtcagatc gcctggagac gccatccacg 720
ctgttttgac ctccatagaa gacaccggga ccgatccagc ctccgcggcc gggaacggtg 780
cattggaacg cggattcccc gtgccaagag tgacgtaagt accgcctata gactctatag 840
gcacacccct ttggctctta tgcatgctat actgtttttg gcttggggcc tatacacccc 900
cgcttcctta tgctataggt gatggtatag cttagcctat aggtgtgggt tattgacctt 960
tattgaccac tcccctattg gtgacgatac tttccattac taatccataa catggctctt 1020
tgccacaact atctctattg gctatatgcc aatactctgt ccttcagaga ctgacacgga 1080
ctctgtatth ttacaggatg ggtcccatt tattatthac aaattcacat atacaacaac 1140
gccgtcccc gtgcccgcag tttttattaa acatagcgtg ggatctccac gcgaatctcg 1200
ggtacgtggt ccggacatgg gctcttctcc ggtagcggcg gagcttccac atccgagccc 1260
tggtcccatg cctccagcgg ctcatggctg ctcggcagct ccttgctcct aacagtggag 1320
gccagactta ggcacagcac aatgccacc accaccagtg tgccgcacaa ggccgtggcg 1380
gtagggtatg tgtctgaaaa tgagctcgga gattgggctc gcaccgctga cgcagatgga 1440
agacttaagg cagcggcaga agaagatgca ggcagctgag ttgttgatt ctgataagag 1500
tcagaggtaa ctcccgttgc ggtgctgta acgggtggagg gcagtgtagt ctgagcagta 1560
ctcgttgctg ccgcgcgcgc caccagacat aatagctgac agactaacag actgttcctt 1620
tccatgggtc ttttctgcag tcaccgtcgt cgacgccacc atgctgcggc tgctgctgag 1680
acaccacttc cactgcctgc tgctgtgtgc cgtgtgggcc acccctgtc tggccagccc 1740
ttggagcacc ctgaccgcca accagaacct tagccccct tggccaagc tgacctacag 1800
caagccccac gacgccgcca cttctactg cccctttctg taccagcc ctcccagaag 1860
ccccctgcag ttcagcggct tccagagagt gtccaccggc cctgagtgcc ggaacgagac 1920
actgtacctg ctgtacaacc gggagggcca gacactggtg gagcggagca gcacctgggt 1980
gaaaaaagtg atctggtatc tgagcggccg gaaccagacc atcctgcagc ggatgcccag 2040
aaccgccagc aagcccagcg acggcaacgt gcagatcagc gtggaggacg ccaaaatctt 2100
cggcgccac atggtgcca agcagaccaa gctgctgaga ttcgtggtca acgacggcac 2160

ES 2 753 138 T3

cagatatcag atgtgcgtga tgaagctgga aagctgggcc cacgtgttcc gggactactc 2220
 cgtgagcttc caggtccggc tgaccttcac cgaggccaac aaccagacct acaccttctg 2280
 caccacccc aacctgatcg tgtgataatc tagaaagcca tggatatcgg atccactacg 2340
 cgttagagct cgctgatcag cctcgactgt gccttctagt tgccagccat ctgttgtttg 2400
 ccctcccc gtgccttcct tgaccctgga aggtgccact cccactgtcc tttcctaata 2460
 aatgaggaa attgcatcgc attgtctgag taggtgtcat tctattctgg ggggtgggg 2520
 ggggcaggac agcaaggggg aggattggga agacaatagc aggggggtgg gcgaagaact 2580
 ccagcatgag atccccgcgc tggaggatca tccagccggc gtcccggaaa acgattccga 2640
 agcccaacct ttcatagaag gcggcgggtg aatcgaaatc tcgtgatggc aggttggggc 2700
 tcgcttggtc ggtcatttctg aaccccagag tcccgcctcag aagaactcgt caagaaggcg 2760
 atagaaggcg atgcgctgcg aatcgggagc ggcgataccg taaagcacga ggaagcggtc 2820
 agccattcgc ccgccaagct cttcagcaat atcacgggta gccaacgcta tgtcctgata 2880
 gcggtccgcc acaccagcc ggccacagtc gatgaatcca gaaaagcggc cattttccac 2940
 catgatattc ggcaagcagg catcgccatg ggtcacgacg agatcctcgc cgtcgggcat 3000
 gcgcgcttg agcctggcga acagttcggc tggcgcgagc ccctgatgct cttcgtccag 3060
 atcatcctga tcgacaagac cggcttccat ccgagtaagt gctcgtcga tgcgatgttt 3120
 cgcttggtgg tcgaatgggc aggtagccgg atcaagcgta tgcagccgcc gcattgcatc 3180
 agccatgatg gatactttct cggcaggagc aagggtgagat gacaggagat cctgccccgg 3240
 cacttcgccc aatagcagcc agtcccttcc cgcttcagtg acaacgtcga gcacagctgc 3300
 gcaaggaacg cccgtcgtgg ccagccacga tagccgcgct gcctcgtcct gcagttcatt 3360
 cagggcaccg gacaggtcgg tcttgacaaa aagaaccggg cgcccctgcg ctgacagccg 3420
 gaacacggcg gcatcagagc agccgattgt ctgttggtgcc cagtcatagc cgaatagcct 3480
 ctccacccaa gcgcccggag aacctgcgtg caatccatct tgttcaatca tgcgaaacga 3540
 tcctcatcct gtctcttgat cagatcttga tcccctgcgc catcagatcc ttggcggcaa 3600
 gaaagccatc cagtttactt tgcagggctt cccaacctta ccagagggcg ccccagctgg 3660
 caattccggt tcgcttgctg tccataaaac cgcccagtct agctatcgcc atgtaagccc 3720
 actgcaagct acctgctttc tctttgcgct tgcgttttcc cttgtccaga tagcccagta 3780
 gctgacattc atccggggtc agcaccggtt ctgcggactg gctttctacg tgttccgctt 3840
 cctttagcag cccttgcgcc ctgagtgtt gcggcagcgt gaagctaatt catggttaaa 3900
 tttttgtaa atcagctcat tttttaacca ataggccgaa atcggcaaaa tcccttataa 3960
 atcaaaagaa tagcccgaga tagggttgag tgttgttcca gtttggaaaca agagtccact 4020

ES 2 753 138 T3

attaaagaac gtggactcca acgtcaaagg gcgaaaaacc gtctatcagg gcgatggccg 4080
 gatcagctta tgcggtgtga aataccgcac agatgcgtaa ggagaaaata ccgcatcagg 4140
 cgctcttccg cttcctcgcct cactgactcg ctgcgctcgg tcgttcggct gcggcgagcg 4200
 gtatcagctc actcaaaggc ggtaatacgg ttatccacag aatcagggga taacgcagga 4260
 aagaacatgt gagcaaaagg ccagcaaaag gccaggaacc gtaaaaaggc cgcggtgctg 4320
 gcgtttttcc ataggctccg cccccctgac gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag 4380
 aggtggcgaa acccgacagg actataaaga taccaggcgt tccccctgg aagctccctc 4440
 gtgcgctctc ctgttccgac cctgccgctt accggatacc tgtccgcctt tctcccttcg 4500
 ggaagcgtgg cgcttttctca tagctcacgc tgtaggtatc tcagttcggg gtaggtcggt 4560
 cgctccaagc tgggctgtgt gcacgaaccc cccggtcagc ccgaccgctg cgccttatcc 4620
 ggtaactatc gtcttgagtc caaccggta agacacgact tatcgccact ggcagcagcc 4680
 actggttaaca ggattagcag agcgaggtat gtaggcggtg ctacagagtt cttgaagtgg 4740
 tggcctaact acggctacac tagaaggaca gtatttggtg tctgcgctct gctgaagcca 4800
 gttaccttcg gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca aacaaaccac cgctggtagc 4860
 ggtggttttt ttgtttgcaa gcagcagatt acgcgcagaa aaaaaggatc tcaagaagat 4920
 cctttgatct tttctactga acggtgatcc ccaccggaat tgcg 4964

<210> 28
 <211> 4709
 <212> ADN
 <213> Citomegalovirus humano
 <400> 28

5

ES 2 753 138 T3

gccgcggaat	ttcgactcta	ggccattgca	tacgttgtat	ctatatcata	atatgtacat	60
ttatattggc	tcatgtccaa	tatgaccgcc	atgttgacat	tgattattga	ctagttatta	120
atagtaatca	attacggggt	cattagttca	tagcccatat	atggagttcc	gcgttacata	180
acttacggta	aatggcccg	ctggctgacc	gcccacgac	ccccgccat	tgacgtcaat	240
aatgacgtat	gttcccatag	taacgccaat	agggactttc	cattgacgtc	aatgggtgga	300
gtatttacgg	taaactgccc	acttggcagt	acatcaagtg	tatcatatgc	caagtccgcc	360
ccctattgac	gtcaatgacg	gtaaatggcc	cgctggcat	tatgcccagt	acatgacctt	420
acgggacttt	cctacttggc	agtacatcta	cgtattagtc	atcgctatta	ccatggtgat	480
gcggttttgg	cagtacacca	atgggcgtgg	atagcggttt	gactcacggg	gatttccaag	540
tctccacccc	attgacgtca	atgggagttt	gttttggcac	caaaatcaac	gggactttcc	600
aaaatgtcgt	aataaccccg	ccccgttgac	gcaaatgggc	ggtaggcgtg	tacggtggga	660
ggtctatata	agcagagctc	gtttagtgaa	ccgtcagatc	gcctggagac	gcatccacg	720

ES 2 753 138 T3

ctgttttgac ctccatagaa gacaccgga cccgatccagc ctccgcgcc ggaacggtg 780
cattggaacg cggattcccc gtgccaagag tgacgtaagt accgcctata gactctatag 840
gcacaccctt ttggctctta tgcatgctat actgtttttg gcttggggcc tatacaccctt 900
cgcttcctta tgctataggt gatggtatag cttagcctat aggtgtgggt tattgaccat 960
tattgaccac tcccctattg gtgacgatac tttccattac taatccataa catggctctt 1020
tgccacaact atctctattg gctatatgcc aatactctgt ccttcagaga ctgacacgga 1080
ctctgtattt ttacaggatg ggtcccatt tattatttac aaattccat atacaacaac 1140
gccgtcccc gtgcccgcag tttttattaa acatagcgtg ggatctccac gcgaatctcg 1200
ggtacgtgtt cgggacatgg gctcttctcc ggtagcggcg gagcttcac atccgagccc 1260
tggtcccatg cctccagcgg ctcatggtcg ctcggcagct ccttgctcct aacagtggag 1320
gccagactta ggcacagcac aatgccacc accaccagtg tgccgcacaa ggccgtggcg 1380
gtagggtatg tgtctgaaaa tgagctcgga gattgggctc gcaccgctga cgagatgga 1440
agacttaagg cagcggcaga agaagatgca ggcagctgag ttgttgatt ctgataagag 1500
tcagaggtaa ctcccgttgc ggtgctgta acggtggagg gcagtgtagt ctgagcagta 1560
ctcgttgctg ccgcgcgcgc caccagacat aatagctgac agactaacag actgttcctt 1620
tccatgggtc ttttctgcag tcaccgtcgt cgacgccacc atgcggtgtg gcagagtgtg 1680
gctgtccgtg tgccctgtgtg ccgtggtgct gggccagtgc cagagagaga cagccgagaa 1740
gaacgactac taccgggtgc cccactactg ggatgcctgc agcagagccc tgcccgacca 1800
gaccgggtac aaatacgtgg agcagctcgt ggacctgacc ctgaactacc actacgacgc 1860
cagccacggc ctggacaact tcgacgtgct gaagcggatc aacgtgaccg aggtgtccct 1920
gctgatcagc gacttcggc ggcagaacag aagaggcggc accaacaagc ggaccacctt 1980
caacgccgct ggctctctgg cccctcacgc cagatccctg gaattcagcg tgcggctgtt 2040
cgccaactga taatctagaa agccatggat atcggatcca ctacgcgta gagctcgtg 2100
atcagcctcg actgtgcctt ctagtgtcca gccatctgtt gtttgcccct ccccgtgcc 2160
ttccttgacc ctggaaggtg ccactcccac tgtcctttcc taataaatg aggaaattgc 2220
atcgcatgt ctgagtaggt gtcattctat tctgggggt ggggtggggc aggacagcaa 2280
gggggaggat tgggaagaca atagcagggg ggtgggcgaa gaactocagc atgagatccc 2340
cgcgctggag gatcatccag ccggcgtccc ggaaaacgat tccgaagccc aaccttcat 2400
agaaggcggc ggtggaatcg aatctcgtg atggcaggtt ggcgtcgtc tggctcgtca 2460
tttcgaacc cagagtcccg ctcagaagaa ctcgtcaaga aggcgataga aggcgatgcg 2520
ctcgaatcg ggagcggcga taccgtaaag cacgaggaag cggtcagccc attcggccc 2580
aagctctca gcaatcac ggtagccaa cgctatgtcc tgatagcggc ccgccacacc 2640

ES 2 753 138 T3

cagccggcca cagtcgatga atccagaaaa gcggccattt tccacatga tattcggcaa 2700
 gcaggcatcg ccatgggtca cgacgagatc ctcgccgtcg ggcatgcgcg ccttgagcct 2760
 ggcgaacagt tgggctggcg cgagcccctg atgctcttcg tccagatcat cctgatcgac 2820
 aagaccggct tccatccgag tacgtgctcg ctcgatgcga tgtttcgctt ggtggtcgaa 2880
 tgggcaggta gccggatcaa gcgtatgcag ccgccgcatt gcatcagcca tgatggatac 2940
 tttctcggca ggagcaaggt gagatgacag gagatcctgc cccggcactt cgcccaatag 3000
 cagccagtcc cttcccgtt cagtgacaac gtcgagcaca gctgcgcaag gaacgccctg 3060
 cgtggccagc cacgatagcc gcgctgcctc gtccctgcagt tcattcaggg caccggacag 3120
 gtcggtcttg acaaaaagaa ccgggcgccc ctgcgctgac agccggaaca cggcggcatc 3180
 agagcagccg attgtctggt gtgcccagtc atagccgaat agcctctcca cccaagcggc 3240
 cggagaacct gcggtgcaatc catcttgttc aatcatgcga aacgatcctc atcctgtctc 3300
 ttgatcagat cttgatcccc tgcgccatca gatccttggc ggcaagaaag ccatccagtt 3360
 tactttgcag ggcttcccaa ccttaccaga gggcgcccca gctggcaatt ccggttcgct 3420
 tgctgtccat aaaaccgccc agtctagcta tcgccatgta agcccactgc aagctacctg 3480
 ctttctcttt gcgcttgctt tttcccttgt ccagatagcc cagtagctga cattcatccg 3540
 gggtcagcac cgtttctgcg gactggcttt ctacgtgttc cgttctcttt agcagccctt 3600
 gcgccctgag tgcttgccggc agcgtgaagc taattcatgg ttaaattttt gttaaatcag 3660
 ctcatTTTTT aaccaatagg ccgaaatcgg caaaatccct tataaatcaa aagaatagcc 3720
 cgagataggg ttgagtgttg ttccagtttg gaacaagagt ccactattaa agaacgtgga 3780
 ctccaacgtc aaagggcgaa aaaccgtcta tcagggcgat ggccggatca gcttatgcgg 3840
 tgtgaaatac cgacagatg cgtaaggaga aataccgca tcagggcgtc ttccgcttcc 3900
 tcgctcactg actcgtgcg ctcggtcgtt cggctgcggc gagcgtatc agctcactca 3960
 aaggcggtaa tacggttatc cacagaatca ggggataacg caggaaagaa catgtgagca 4020
 aaaggccagc aaaaggccag gaaccgtaa aaggccgctg tgctggcgtt tttccatagg 4080
 ctccgcccc ctagcagca tcacaaaaat cgacgctcaa gtcagaggtg gcgaaaccgg 4140
 acaggactat aaagatacca ggcgtttccc cctggaagct ccctcgtgcg ctctcctggt 4200
 ccgaccctgc cgcttaccgg atacctgtcc gcctttctcc cttcgggaag cgtggcgctt 4260
 tctcatagct cacgctgtag gtatctcagt tcggtgtagg tcgttcgctc caagctgggc 4320
 tgtgtgcacg aacccccctg tcagcccagc cgctgcgcct tatccggtaa ctatcgtctt 4380
 gagtccaacc cggtaagaca cgacttatcg cactggcag cagccactgg taacaggatt 4440
 agcagagcga ggtatgtagg cggtgctaca gagttcttga agtgggtggc taactacggc 4500

ES 2 753 138 T3

tacactagaa ggacagtatt tggatatctgc gctctgctga agccagttac cttcggaaaa 4560
 agagttggta gctcttgatc cggcaaaacaa accaccgctg gtagcgggtgg tttttttggt 4620
 tgcaagcagc agattacgcg cagaaaaaaaa ggatctcaag aagatccttt gatcttttct 4680
 actgaacggt gatccccacc ggaattgcg 4709

<210> 29

<211> 692

<212> PRT

5 <213> Citomegalovirus humano

<400> 29

Arg Tyr Gly Ala Glu Ala Val Ser Glu Pro Leu Asp Lys Ala Phe His
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Asn Thr Tyr Gly Arg Pro Ile Arg Phe Leu Arg Glu Asn
 20 25 30

Thr Thr Gln Cys Thr Tyr Asn Ser Ser Leu Arg Asn Ser Thr Val Val
 35 40 45

Arg Glu Asn Ala Ile Ser Phe Asn Phe Phe Gln Ser Tyr Asn Gln Tyr
 50 55 60

Tyr Val Phe His Met Pro Arg Cys Leu Phe Ala Gly Pro Leu Ala Glu
 65 70 75 80

Gln Phe Leu Asn Gln Val Asp Leu Thr Glu Thr Leu Glu Arg Tyr Gln
 85 90 95

Gln Arg Leu Asn Thr Tyr Ala Leu Val Ser Lys Asp Leu Ala Ser Tyr
 100 105 110

Arg Ser Phe Ser Gln Gln Leu Lys Ala Gln Asp Ser Leu Gly Glu Gln
 115 120 125

Pro Thr Thr Val Pro Pro Pro Ile Asp Leu Ser Ile Pro His Val Trp
 130 135 140

Met Pro Pro Gln Thr Thr Pro His Gly Trp Thr Glu Ser His Thr Thr
 145 150 155 160

Ser Gly Leu His Arg Pro His Phe Asn Gln Thr Cys Ile Leu Phe Asp
 165 170 175

Gly His Asp Leu Leu Phe Ser Thr Val Thr Pro Cys Leu His Gln Gly
 180 185 190

ES 2 753 138 T3

Phe Tyr Leu Ile Asp Glu Leu Arg Tyr Val Lys Ile Thr Leu Thr Glu
 195 200 205

Asp Phe Phe Val Val Thr Val Ser Ile Asp Asp Thr Pro Met Leu
 210 215 220

Leu Ile Phe Gly His Leu Pro Arg Val Leu Phe Lys Ala Pro Tyr Gln
 225 230 235 240

Arg Asp Asn Phe Ile Leu Arg Gln Thr Glu Lys His Glu Leu Leu Val
 245 250 255

Leu Val Lys Lys Asp Gln Leu Asn Arg His Ser Tyr Leu Lys Asp Pro
 260 265 270

Asp Phe Leu Asp Ala Ala Leu Asp Phe Asn Tyr Leu Asp Leu Ser Ala
 275 280 285

Leu Leu Arg Asn Ser Phe His Arg Tyr Ala Val Asp Val Leu Lys Ser
 290 295 300

Gly Arg Cys Gln Met Leu Asp Arg Arg Thr Val Glu Met Ala Phe Ala
 305 310 315 320

Tyr Ala Leu Ala Leu Phe Ala Ala Ala Arg Gln Glu Glu Ala Gly Ala
 325 330 335

Gln Val Ser Val Pro Arg Ala Leu Asp Arg Gln Ala Ala Leu Leu Gln
 340 345 350

Ile Gln Glu Phe Met Ile Thr Cys Leu Ser Gln Thr Pro Pro Arg Thr
 355 360 365

Thr Leu Leu Leu Tyr Pro Thr Ala Val Asp Leu Ala Lys Arg Ala Leu
 370 375 380

Trp Thr Pro Asn Gln Ile Thr Asp Ile Thr Ser Leu Val Arg Leu Val
 385 390 395 400

Tyr Ile Leu Ser Lys Gln Asn Gln Gln His Leu Ile Pro Gln Trp Ala
 405 410 415

Leu Arg Gln Ile Ala Asp Phe Ala Leu Lys Leu His Lys Thr His Leu
 420 425 430

Ala Ser Phe Leu Ser Ala Phe Ala Arg Gln Glu Leu Tyr Leu Met Gly
 435 440 445

ES 2 753 138 T3

Ser Leu Val His Ser Met Leu Val His Thr Thr Glu Arg Arg Glu Ile
450 455 460

Phe Ile Val Glu Thr Gly Leu Cys Ser Leu Ala Glu Leu Ser His Phe
465 470 475 480

Thr Gln Leu Leu Ala His Pro His His Glu Tyr Leu Ser Asp Leu Tyr
485 490 495

Thr Pro Cys Ser Ser Ser Gly Arg Arg Asp His Ser Leu Glu Arg Leu
500 505 510

Thr Arg Leu Phe Pro Asp Ala Thr Val Pro Ala Thr Val Pro Ala Ala
515 520 525

Leu Ser Ile Leu Ser Thr Met Gln Pro Ser Thr Leu Glu Thr Phe Pro
530 535 540

Asp Leu Phe Cys Leu Pro Leu Gly Glu Ser Phe Ser Ala Leu Thr Val
545 550 555 560

Ser Glu His Val Ser Tyr Ile Val Thr Asn Gln Tyr Leu Ile Lys Gly
565 570 575

Ile Ser Tyr Pro Val Ser Thr Thr Val Val Gly Gln Ser Leu Ile Ile
580 585 590

Thr Gln Thr Asp Ser Gln Thr Lys Cys Glu Leu Thr Arg Asn Met His
595 600 605

Thr Thr His Ser Ile Thr Val Ala Leu Asn Ile Ser Leu Glu Asn Cys
610 615 620

Ala Phe Cys Gln Ser Ala Leu Leu Glu Tyr Asp Asp Thr Gln Gly Val
625 630 635 640

Ile Asn Ile Met Tyr Met His Asp Ser Asp Asp Val Leu Phe Ala Leu
645 650 655

Asp Pro Tyr Asn Glu Val Val Val Ser Ser Pro Arg Thr His Tyr Leu
660 665 670

Met Leu Leu Lys Asn Gly Thr Val Leu Glu Val Thr Asp Val Val Val
675 680 685

Asp Ala Thr Asp

690

5 <210> 30
<211> 719
<212> PRT
<213> Citomegalovirus humano
<400> 30

ES 2 753 138 T3

Arg Tyr Gly Ala Glu Ala Val Ser Glu Pro Leu Asp Lys Ala Phe His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asn Thr Tyr Gly Arg Pro Ile Arg Phe Leu Arg Glu Asn
20 25 30

Thr Thr Gln Cys Thr Tyr Asn Ser Ser Leu Arg Asn Ser Thr Val Val
35 40 45

Arg Glu Asn Ala Ile Ser Phe Asn Phe Phe Gln Ser Tyr Asn Gln Tyr
50 55 60

Tyr Val Phe His Met Pro Arg Cys Leu Phe Ala Gly Pro Leu Ala Glu
65 70 75 80

Gln Phe Leu Asn Gln Val Asp Leu Thr Glu Thr Leu Glu Arg Tyr Gln
85 90 95

Gln Arg Leu Asn Thr Tyr Ala Leu Val Ser Lys Asp Leu Ala Ser Tyr
100 105 110

Arg Ser Phe Ser Gln Gln Leu Lys Ala Gln Asp Ser Leu Gly Glu Gln
115 120 125

Pro Thr Thr Val Pro Pro Pro Ile Asp Leu Ser Ile Pro His Val Trp
130 135 140

Met Pro Pro Gln Thr Thr Pro His Gly Trp Thr Glu Ser His Thr Thr
145 150 155 160

Ser Gly Leu His Arg Pro His Phe Asn Gln Thr Cys Ile Leu Phe Asp
165 170 175

Gly His Asp Leu Leu Phe Ser Thr Val Thr Pro Cys Leu His Gln Gly
180 185 190

Phe Tyr Leu Ile Asp Glu Leu Arg Tyr Val Lys Ile Thr Leu Thr Glu
195 200 205

Asp Phe Phe Val Val Thr Val Ser Ile Asp Asp Asp Thr Pro Met Leu

ES 2 753 138 T3

210						215										220
Leu	Ile	Phe	Gly	His	Leu	Pro	Arg	Val	Leu	Phe	Lys	Ala	Pro	Tyr	Gln	
225					230				235						240	
Arg	Asp	Asn	Phe	Ile	Leu	Arg	Gln	Thr	Glu	Lys	His	Glu	Leu	Leu	Val	
				245					250					255		
Leu	Val	Lys	Lys	Asp	Gln	Leu	Asn	Arg	His	Ser	Tyr	Leu	Lys	Asp	Pro	
			260					265					270			
Asp	Phe	Leu	Asp	Ala	Ala	Leu	Asp	Phe	Asn	Tyr	Leu	Asp	Leu	Ser	Ala	
		275					280					285				
Leu	Leu	Arg	Asn	Ser	Phe	His	Arg	Tyr	Ala	Val	Asp	Val	Leu	Lys	Ser	
	290					295					300					
Gly	Arg	Cys	Gln	Met	Leu	Asp	Arg	Arg	Thr	Val	Glu	Met	Ala	Phe	Ala	
305					310					315					320	
Tyr	Ala	Leu	Ala	Leu	Phe	Ala	Ala	Ala	Arg	Gln	Glu	Glu	Ala	Gly	Ala	
				325					330					335		
Gln	Val	Ser	Val	Pro	Arg	Ala	Leu	Asp	Arg	Gln	Ala	Ala	Leu	Leu	Gln	
			340					345					350			
Ile	Gln	Glu	Phe	Met	Ile	Thr	Cys	Leu	Ser	Gln	Thr	Pro	Pro	Arg	Thr	
		355					360					365				
Thr	Leu	Leu	Leu	Tyr	Pro	Thr	Ala	Val	Asp	Leu	Ala	Lys	Arg	Ala	Leu	
	370					375					380					
Trp	Thr	Pro	Asn	Gln	Ile	Thr	Asp	Ile	Thr	Ser	Leu	Val	Arg	Leu	Val	
385					390					395					400	
Tyr	Ile	Leu	Ser	Lys	Gln	Asn	Gln	Gln	His	Leu	Ile	Pro	Gln	Trp	Ala	
				405					410					415		
Leu	Arg	Gln	Ile	Ala	Asp	Phe	Ala	Leu	Lys	Leu	His	Lys	Thr	His	Leu	
			420					425					430			
Ala	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala	Phe	Ala	Arg	Gln	Glu	Leu	Tyr	Leu	Met	Gly	
		435					440					445				
Ser	Leu	Val	His	Ser	Met	Leu	Val	His	Thr	Thr	Glu	Arg	Arg	Glu	Ile	
	450					455					460					

ES 2 753 138 T3

Phe Ile Val Glu Thr Gly Leu Cys Ser Leu Ala Glu Leu Ser His Phe
 465 470 475 480
 Thr Gln Leu Leu Ala His Pro His His Glu Tyr Leu Ser Asp Leu Tyr
 485 490 495
 Thr Pro Cys Ser Ser Ser Gly Arg Arg Asp His Ser Leu Glu Arg Leu
 500 505 510
 Thr Arg Leu Phe Pro Asp Ala Thr Val Pro Ala Thr Val Pro Ala Ala
 515 520 525
 Leu Ser Ile Leu Ser Thr Met Gln Pro Ser Thr Leu Glu Thr Phe Pro
 530 535 540
 Asp Leu Phe Cys Leu Pro Leu Gly Glu Ser Phe Ser Ala Leu Thr Val
 545 550 555 560
 Ser Glu His Val Ser Tyr Ile Val Thr Asn Gln Tyr Leu Ile Lys Gly
 565 570 575
 Ile Ser Tyr Pro Val Ser Thr Thr Val Val Gly Gln Ser Leu Ile Ile
 580 585 590
 Thr Gln Thr Asp Ser Gln Thr Lys Cys Glu Leu Thr Arg Asn Met His
 595 600 605
 Thr Thr His Ser Ile Thr Val Ala Leu Asn Ile Ser Leu Glu Asn Cys
 610 615 620
 Ala Phe Cys Gln Ser Ala Leu Leu Glu Tyr Asp Asp Thr Gln Gly Val
 625 630 635 640
 Ile Asn Ile Met Tyr Met His Asp Ser Asp Asp Val Leu Phe Ala Leu
 645 650 655
 Asp Pro Tyr Asn Glu Val Val Val Ser Ser Pro Arg Thr His Tyr Leu
 660 665 670
 Met Leu Leu Lys Asn Gly Thr Val Leu Glu Val Thr Asp Val Val Val
 675 680 685
 Asp Ala Thr Asp Gly Thr Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser
 690 695 700
 Glu Glu Asp Leu Asn Ser Ala Val Asp His His His His His His
 705 710 715

ES 2 753 138 T3

<210> 31
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Citomegalovirus humano

5 <400> 31

Ala Ala Val Ser Val Ala Pro Thr Ala Ala Glu Lys Val Pro Ala Glu
 1 5 10 15

Cys Pro Glu Leu Thr Arg Arg Cys Leu Leu Gly Glu Val Phe Glu Gly
 20 25 30

Asp Lys Tyr Glu Ser Trp Leu Arg Pro Leu Val Asn Val Thr Gly Arg
 35 40 45

Asp Gly Pro Leu Ser Gln Leu Ile Arg Tyr Arg Pro Val Thr Pro Glu
 50 55 60

Ala Ala Asn Ser Val Leu Leu Asp Glu Ala Phe Leu Asp Thr Leu Ala
 65 70 75 80

Leu Leu Tyr Asn Asn Pro Asp Gln Leu Arg Ala Leu Leu Thr Leu Leu
 85 90 95

Ser Ser Asp Thr Ala Pro Arg Trp Met Thr Val Met Arg Gly Tyr Ser
 100 105 110

Glu Cys Gly Asp Gly Ser Pro Ala Val Tyr Thr Cys Val Asp Asp Leu
 115 120 125

Cys Arg Gly Tyr Asp Leu Thr Arg Leu Ser Tyr Gly Arg Ser Ile Phe
 130 135 140

Thr Glu His Val Leu Gly Phe Glu Leu Val Pro Pro Ser Leu Phe Asn
 145 150 155 160

Val Val Val Ala Ile Arg Asn Glu Ala Thr Arg Thr Asn Arg Ala Val
 165 170 175

Arg Leu Pro Val Ser Thr Ala Ala Ala Pro Glu Gly Ile Thr Leu Phe
 180 185 190

Tyr Gly Leu Tyr Asn Ala Val Lys Glu Phe Cys Leu Arg His Gln Leu
 195 200 205

Asp Pro Pro Leu Leu Arg His Leu Asp Lys Tyr Tyr Ala Gly Leu Pro
 210 215 220

ES 2 753 138 T3

Pro Glu Leu Lys Gln Thr Arg Val Asn Leu Pro Ala His Ser Arg Tyr
 225 230 235 240

Gly Pro Gln Ala Val Asp Ala Arg
 245

<210> 32

<211> 442

<212> PRT

5 <213> Citomegalovirus humano

<400> 32

Cys Asn Val Leu Val Asn Ser Arg Gly Thr Arg Arg Ser Trp Pro Tyr
 1 5 10 15

Thr Val Leu Ser Tyr Arg Gly Lys Glu Ile Leu Lys Lys Gln Lys Glu
 20 25 30

Asp Ile Leu Lys Arg Leu Met Ser Thr Ser Ser Asp Gly Tyr Arg Phe
 35 40 45

Leu Met Tyr Pro Ser Gln Gln Lys Phe His Ala Ile Val Ile Ser Met
 50 55 60

Asp Lys Phe Pro Gln Asp Tyr Ile Leu Ala Gly Pro Ile Arg Asn Asp
 65 70 75 80

Ser Ile Thr His Met Trp Phe Asp Phe Tyr Ser Thr Gln Leu Arg Lys
 85 90 95

Pro Ala Lys Tyr Val Tyr Ser Glu Tyr Asn His Thr Ala His Lys Ile
 100 105 110

Thr Leu Arg Pro Pro Pro Cys Gly Thr Val Pro Ser Met Asn Cys Leu
 115 120 125

Ser Glu Met Leu Asn Val Ser Lys Arg Asn Asp Thr Gly Glu Lys Gly
 130 135 140

Cys Gly Asn Phe Thr Thr Phe Asn Pro Met Phe Phe Asn Val Pro Arg
 145 150 155 160

Trp Asn Thr Lys Leu Tyr Ile Gly Ser Asn Lys Val Asn Val Asp Ser
 165 170 175

Gln Thr Ile Tyr Phe Leu Gly Leu Thr Ala Leu Leu Leu Arg Tyr Ala
 180 185 190

ES 2 753 138 T3

Gln Arg Asn Cys Thr Arg Ser Phe Tyr Leu Val Asn Ala Met Ser Arg
 195 200 205

Asn Leu Phe Arg Val Pro Lys Tyr Ile Asn Gly Thr Lys Leu Lys Asn
 210 215 220

Thr Met Arg Lys Leu Lys Arg Lys Gln Ala Leu Val Lys Glu Gln Pro
 225 230 235 240

Gln Lys Lys Asn Lys Lys Ser Gln Ser Thr Thr Thr Pro Tyr Leu Ser
 245 250 255

Tyr Thr Thr Ser Thr Ala Phe Asn Val Thr Thr Asn Val Thr Tyr Ser
 260 265 270

Ala Thr Ala Ala Val Thr Arg Val Ala Thr Ser Thr Thr Gly Tyr Arg
 275 280 285

Pro Asp Ser Asn Phe Met Lys Ser Ile Met Ala Thr Gln Leu Arg Asp
 290 295 300

Leu Ala Thr Trp Val Tyr Thr Thr Leu Arg Tyr Arg Asn Glu Pro Phe
 305 310 315 320

Cys Lys Pro Asp Arg Asn Arg Thr Ala Val Ser Glu Phe Met Lys Asn
 325 330 335

Thr His Val Leu Ile Arg Asn Glu Thr Pro Tyr Thr Ile Tyr Gly Thr
 340 345 350

Leu Asp Met Ser Ser Leu Tyr Tyr Asn Glu Thr Met Ser Val Glu Asn
 355 360 365

Glu Thr Ala Ser Asp Asn Asn Glu Thr Thr Pro Thr Ser Pro Ser Thr
 370 375 380

Arg Phe Gln Arg Thr Phe Ile Asp Pro Leu Trp Asp Tyr Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Leu Leu Phe Leu Asp Lys Ile Arg Asn Phe Ser Leu Gln Leu Pro Ala
 405 410 415

Tyr Gly Asn Leu Thr Pro Pro Glu His Arg Arg Ala Ala Asn Leu Ser
 420 425 430

Thr Leu Asn Ser Leu Trp Trp Trp Ser Gln
 435 440

ES 2 753 138 T3

<210> 33
 <211> 144
 <212> PRT
 <213> Citomegalovirus humano

5

<400> 33
 Glu Glu Cys Cys Glu Phe Ile Asn Val Asn His Pro Pro Glu Arg Cys
 1 5 10 15
 Tyr Asp Phe Lys Met Cys Asn Arg Phe Thr Val Ala Leu Arg Cys Pro
 20 25 30
 Asp Gly Glu Val Cys Tyr Ser Pro Glu Lys Thr Ala Glu Ile Arg Gly
 35 40 45
 Ile Val Thr Thr Met Thr His Ser Leu Thr Arg Gln Val Val His Asn
 50 55 60
 Lys Leu Thr Ser Cys Asn Tyr Asn Pro Leu Tyr Leu Glu Ala Asp Gly
 65 70 75 80
 Arg Ile Arg Cys Gly Lys Val Asn Asp Lys Ala Gln Tyr Leu Leu Gly
 85 90 95
 Ala Ala Gly Ser Val Pro Tyr Arg Trp Ile Asn Leu Glu Tyr Asp Lys
 100 105 110
 Ile Thr Arg Ile Val Gly Leu Asp Gln Tyr Leu Glu Ser Val Lys Lys
 115 120 125
 His Lys Arg Leu Asp Val Cys Arg Ala Lys Met Gly Tyr Met Leu Gln
 130 135 140

<210> 34
 <211> 189
 <212> PRT
 <213> Citomegalovirus humano

10

<400> 34
 Ser Pro Trp Ser Thr Leu Thr Ala Asn Gln Asn Pro Ser Pro Pro Trp
 1 5 10 15
 Ser Lys Leu Thr Tyr Ser Lys Pro His Asp Ala Ala Thr Phe Tyr Cys
 20 25 30
 Pro Phe Leu Tyr Pro Ser Pro Pro Arg Ser Pro Leu Gln Phe Ser Gly
 35 40 45

ES 2 753 138 T3

Phe Gln Arg Val Ser Thr Gly Pro Glu Cys Arg Asn Glu Thr Leu Tyr
 50 55 60

Leu Leu Tyr Asn Arg Glu Gly Gln Thr Leu Val Glu Arg Ser Ser Thr
 65 70 75 80

Trp Val Lys Lys Val Ile Trp Tyr Leu Ser Gly Arg Asn Gln Thr Ile
 85 90 95

Leu Gln Arg Met Pro Arg Thr Ala Ser Lys Pro Ser Asp Gly Asn Val
 100 105 110

Gln Ile Ser Val Glu Asp Ala Lys Ile Phe Gly Ala His Met Val Pro
 115 120 125

Lys Gln Thr Lys Leu Leu Arg Phe Val Val Asn Asp Gly Thr Arg Tyr
 130 135 140

Gln Met Cys Val Met Lys Leu Glu Ser Trp Ala His Val Phe Arg Asp
 145 150 155 160

Tyr Ser Val Ser Phe Gln Val Arg Leu Thr Phe Thr Glu Ala Asn Asn
 165 170 175

Gln Thr Tyr Thr Phe Cys Thr His Pro Asn Leu Ile Val
 180 185

<210> 35

<211> 111

<212> PRT

5 <213> Citomegalovirus humano

<400> 35

Gln Cys Gln Arg Glu Thr Ala Glu Lys Asn Asp Tyr Tyr Arg Val Pro
 1 5 10 15

His Tyr Trp Asp Ala Cys Ser Arg Ala Leu Pro Asp Gln Thr Arg Tyr
 20 25 30

Lys Tyr Val Glu Gln Leu Val Asp Leu Thr Leu Asn Tyr His Tyr Asp
 35 40 45

Ala Ser His Gly Leu Asp Asn Phe Asp Val Leu Lys Arg Ile Asn Val
 50 55 60

Thr Glu Val Ser Leu Leu Ile Ser Asp Phe Arg Arg Gln Asn Arg Arg
 65 70 75 80

ES 2 753 138 T3

Gly Gly Thr Asn Lys Arg Thr Thr Phe Asn Ala Ala Gly Ser Leu Ala
 85 90 95

Pro His Ala Arg Ser Leu Glu Phe Ser Val Arg Leu Phe Ala Asn
 100 105 110

<210> 36
 <211> 884
 <212> PRT
 <213> Citomegalovirus humano

5

<400> 36

Val Ser Ser Ser Ser Thr Arg Gly Thr Ser Ala Thr His Ser His His
 1 5 10 15

Ser Ser His Thr Thr Ser Ala Ala His Ser Arg Ser Gly Ser Val Ser
 20 25 30

Gln Arg Val Thr Ser Ser Gln Thr Val Ser His Gly Val Asn Glu Thr
 35 40 45

Ile Tyr Asn Thr Thr Leu Lys Tyr Gly Asp Val Val Gly Val Asn Thr
 50 55 60

Thr Lys Tyr Pro Tyr Arg Val Cys Ser Met Ala Gln Gly Thr Asp Leu
 65 70 75 80

Ile Arg Phe Glu Arg Asn Ile Val Cys Thr Ser Met Lys Pro Ile Asn
 85 90 95

Glu Asp Leu Asp Glu Gly Ile Met Val Val Tyr Lys Arg Asn Ile Val
 100 105 110

Ala His Thr Phe Lys Val Arg Val Tyr Gln Lys Val Leu Thr Phe Arg
 115 120 125

Arg Ser Tyr Ala Tyr Ile His Thr Thr Tyr Leu Leu Gly Ser Asn Thr
 130 135 140

Glu Tyr Val Ala Pro Pro Met Trp Glu Ile His His Ile Asn Ser His
 145 150 155 160

Ser Gln Cys Tyr Ser Ser Tyr Ser Arg Val Ile Ala Gly Thr Val Phe
 165 170 175

Val Ala Tyr His Arg Asp Ser Tyr Glu Asn Lys Thr Met Gln Leu Met
 180 185 190

ES 2 753 138 T3

Pro Asp Asp Tyr Ser Asn Thr His Ser Thr Arg Tyr Val Thr Val Lys
 195 200 205
 Asp Gln Trp His Ser Arg Gly Ser Thr Trp Leu Tyr Arg Glu Thr Cys
 210 215 220
 Asn Leu Asn Cys Met Val Thr Ile Thr Thr Ala Arg Ser Lys Tyr Pro
 225 230 235 240
 Tyr His Phe Phe Ala Thr Ser Thr Gly Asp Val Val Asp Ile Ser Pro
 245 250 255
 Phe Tyr Asn Gly Thr Asn Arg Asn Ala Ser Tyr Phe Gly Glu Asn Ala
 260 265 270
 Asp Lys Phe Phe Ile Phe Pro Asn Tyr Thr Ile Val Ser Asp Phe Gly
 275 280 285
 Arg Pro Asn Ser Ala Leu Glu Thr His Arg Leu Val Ala Phe Leu Glu
 290 295 300
 Arg Ala Asp Ser Val Ile Ser Trp Asp Ile Gln Asp Glu Lys Asn Val
 305 310 315 320
 Thr Cys Gln Leu Thr Phe Trp Glu Ala Ser Glu Arg Thr Ile Arg Ser
 325 330 335
 Glu Ala Glu Asp Ser Tyr His Phe Ser Ser Ala Lys Met Thr Ala Thr
 340 345 350
 Phe Leu Ser Lys Lys Gln Glu Val Asn Met Ser Asp Ser Ala Leu Asp
 355 360 365
 Cys Val Arg Asp Glu Ala Ile Asn Lys Leu Gln Gln Ile Phe Asn Thr
 370 375 380
 Ser Tyr Asn Gln Thr Tyr Glu Lys Tyr Gly Asn Val Ser Val Phe Glu
 385 390 395 400
 Thr Thr Gly Gly Leu Val Val Phe Trp Gln Gly Ile Lys Gln Lys Ser
 405 410 415
 Leu Val Glu Leu Glu Arg Leu Ala Asn Arg Ser Ser Leu Asn Leu Thr
 420 425 430
 His Asn Arg Thr Lys Arg Ser Thr Asp Gly Asn Asn Ala Thr His Leu
 435 440 445

ES 2 753 138 T3

Ser Asn Met Glu Ser Val His Asn Leu Val Tyr Ala Gln Leu Gln Phe
450 455 460

Thr Tyr Asp Thr Leu Arg Gly Tyr Ile Asn Arg Ala Leu Ala Gln Ile
465 470 475 480

Ala Glu Ala Trp Cys Val Asp Gln Arg Arg Thr Leu Glu Val Phe Lys
485 490 495

Glu Leu Ser Lys Ile Asn Pro Ser Ala Ile Leu Ser Ala Ile Tyr Asn
500 505 510

Lys Pro Ile Ala Ala Arg Phe Met Gly Asp Val Leu Gly Leu Ala Ser
515 520 525

Cys Val Thr Ile Asn Gln Thr Ser Val Lys Val Leu Arg Asp Met Asn
530 535 540

Val Lys Glu Ser Pro Gly Arg Cys Tyr Ser Arg Pro Val Val Ile Phe
545 550 555 560

Asn Phe Ala Asn Ser Ser Tyr Val Gln Tyr Gly Gln Leu Gly Glu Asp
565 570 575

Asn Glu Ile Leu Leu Gly Asn His Arg Thr Glu Glu Cys Gln Leu Pro
580 585 590

Ser Leu Lys Ile Phe Ile Ala Gly Asn Ser Ala Tyr Glu Tyr Val Asp
595 600 605

Tyr Leu Phe Lys Arg Met Ile Asp Leu Ser Ser Ile Ser Thr Val Asp
610 615 620

Ser Met Ile Ala Leu Asp Ile Asp Pro Leu Glu Asn Thr Asp Phe Arg
625 630 635 640

Val Leu Glu Leu Tyr Ser Gln Lys Glu Leu Arg Ser Ser Asn Val Phe
645 650 655

Asp Leu Glu Glu Ile Met Arg Glu Phe Asn Ser Tyr Lys Gln Arg Val
660 665 670

Lys Tyr Val Glu Asp Lys Val Val Asp Pro Leu Pro Pro Tyr Leu Lys
675 680 685

Gly Leu Asp Asp Leu Met Ser Gly Leu Gly Ala Ala Gly Lys Ala Val

REIVINDICACIONES

1. Un complejo pentamérico de citomegalovirus humano (HCMV) aislado que comprende: gH de HCMV, gL de HCMV, pUL128 de HCMV, pUL130 de HCMV, y pUL131A de HCMV, en el que dicha gH carece de un dominio transmembrana.
- 5 2. El complejo pentamérico aislado de la reivindicación 1, en el que dicha gH comprende el ectodominio de la gH de longitud completa codificada por el gen UL 75.
3. El complejo pentamérico aislado de la reivindicación 1 o 2, en el que (i) dicha gH comprende una secuencia que es al menos un 80 % idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NOs: 4, 6, 29 y 30; (ii) dicha gL comprende una secuencia que es al menos un 80 % idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NOs: 7 y 31; (iii) dicha pUL128 comprende una secuencia que es al menos un 80 % idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NOs: 15 y 33; (iv) dicha pUL130
10 comprende una secuencia que es al menos un 80 % idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NOs: 16, 17, y 34; y/o (v) dicha pUL131A comprende una secuencia que es al menos un 80 % idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NOs: 18 y 35.
4. El complejo pentamérico aislado de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que (i) dicha gH comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 6, 29 y 30; (ii) dicha gL comprende una
15 secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 7 y 31; (iii) dicha pUL128 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 15 y 33; (iv) dicha pUL130 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 16, 17, y 34; y/o (v) dicha pUL131A comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 18 y 35.
5. Una composición inmunógena que comprende el complejo pentamérico aislado de una cualquiera de las
20 reivindicaciones 1-4.
6. La composición inmunógena de la reivindicación 5, que comprende adicionalmente un adyuvante.
7. La composición inmunógena de la reivindicación 6, en la que dicho adyuvante es una emulsión de aceite en agua o una sal de aluminio.
8. Un procedimiento para producir el complejo pentamérico de HCMV aislado de una cualquiera de las reivindicaciones
25 1-4, comprendiendo dicho procedimiento (i) hacer crecer las células que expresan gH que carece del dominio transmembrana, gL, pUL128, pUL130, y pUL131A en un medio de crecimiento; y (ii) purificar dicho complejo pentamérico de HCMV.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el complejo pentamérico de HCMV aislado se purifica con una pureza de > 90 % en masa.
- 30 10. La composición inmunógena de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, para su uso en el tratamiento de una infección por HCMV.
11. La composición inmunógena de la reivindicación 5 o 7, para su uso en la estimulación de anticuerpos en un mamífero.

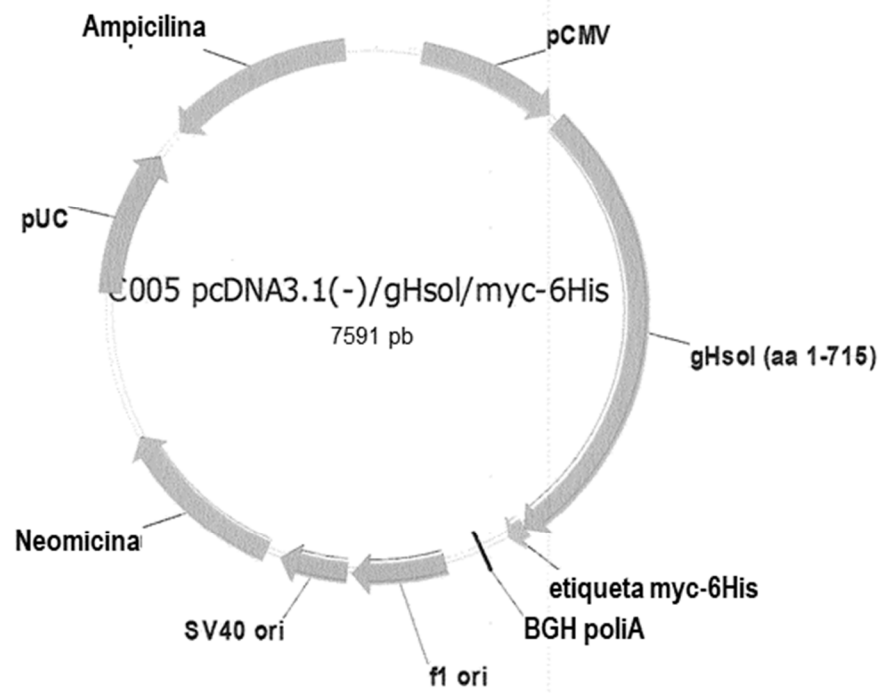


Figura 1

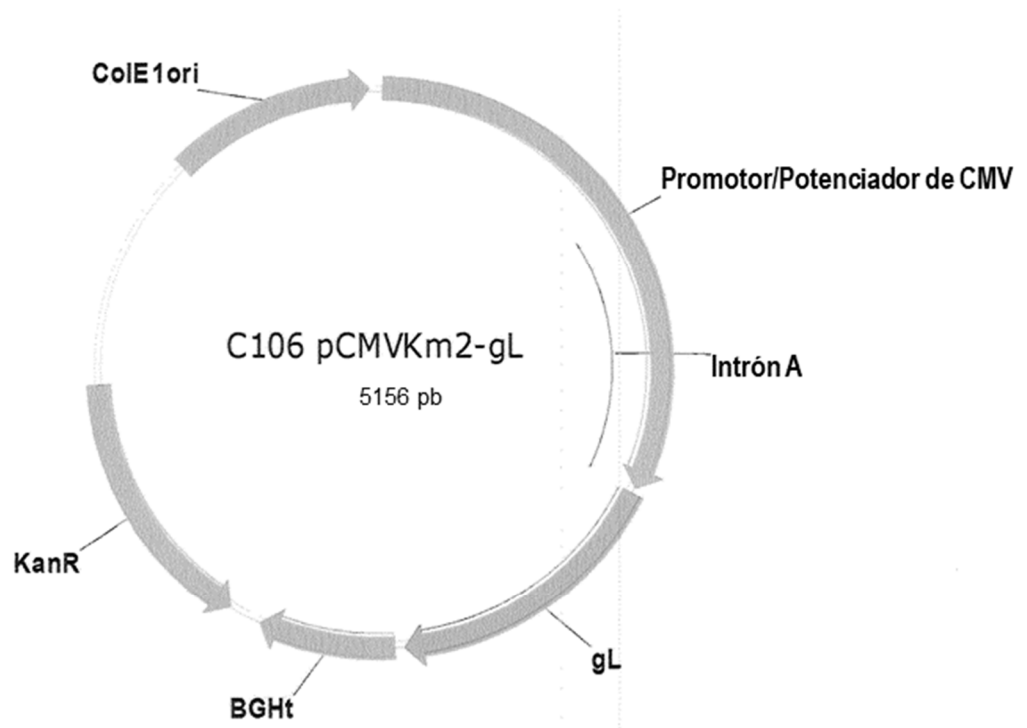


Figura 2

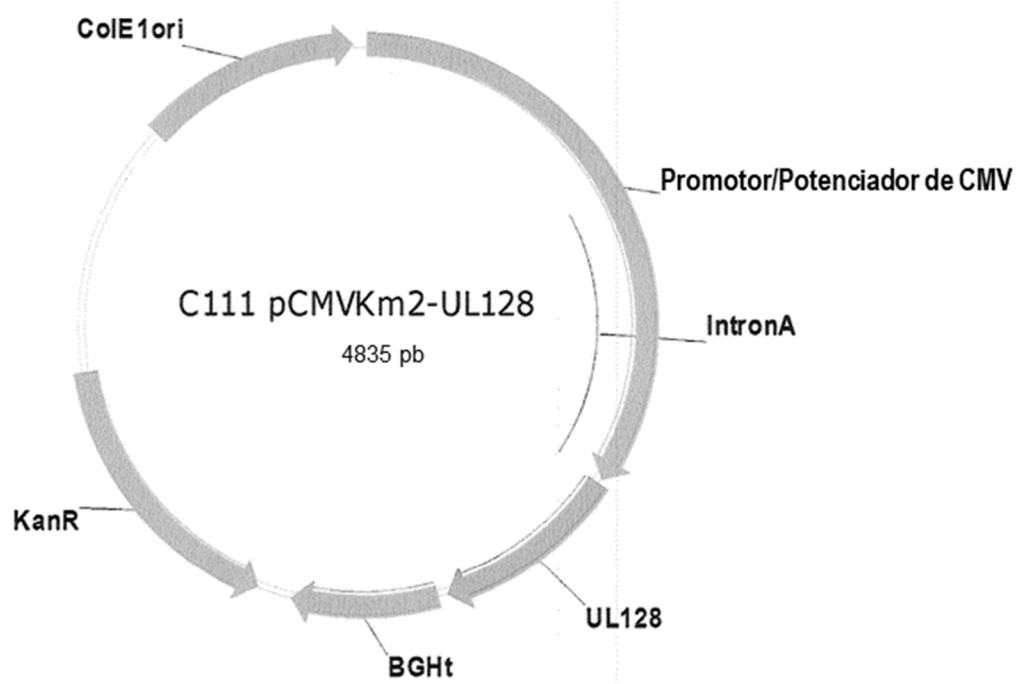


Figura 3

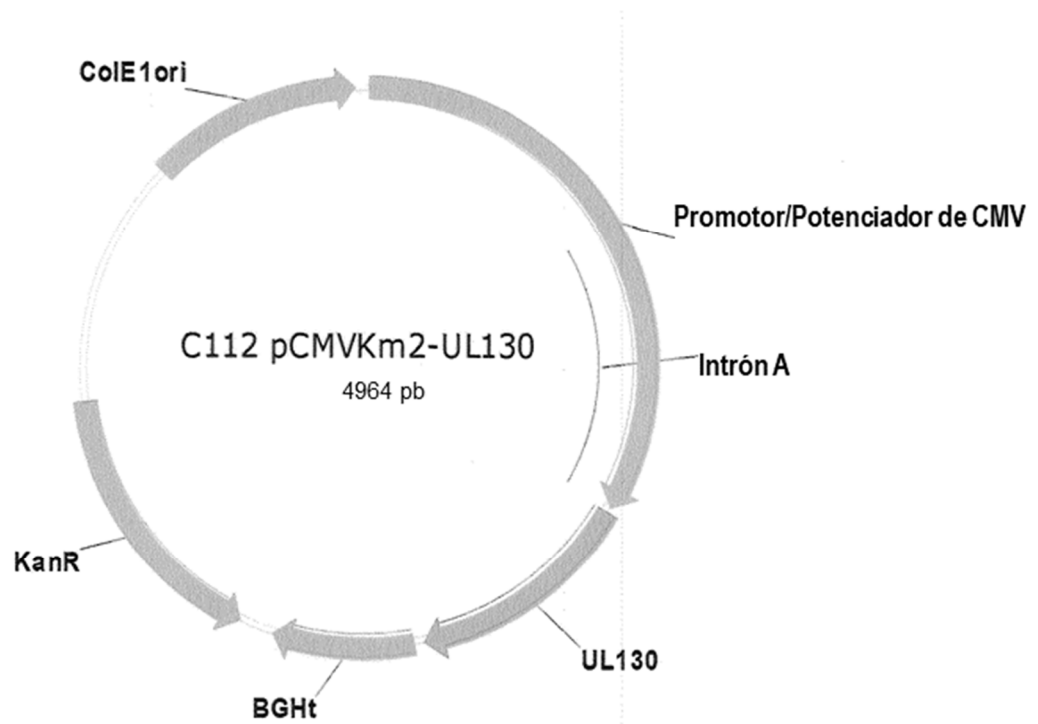


Figura 4

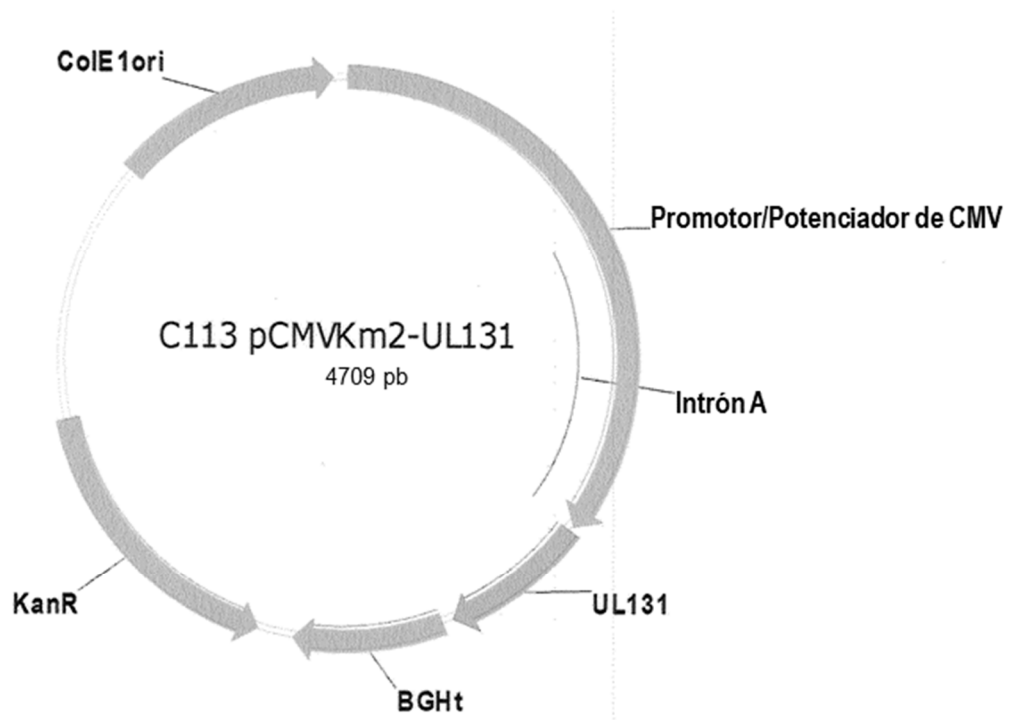


Figura 5

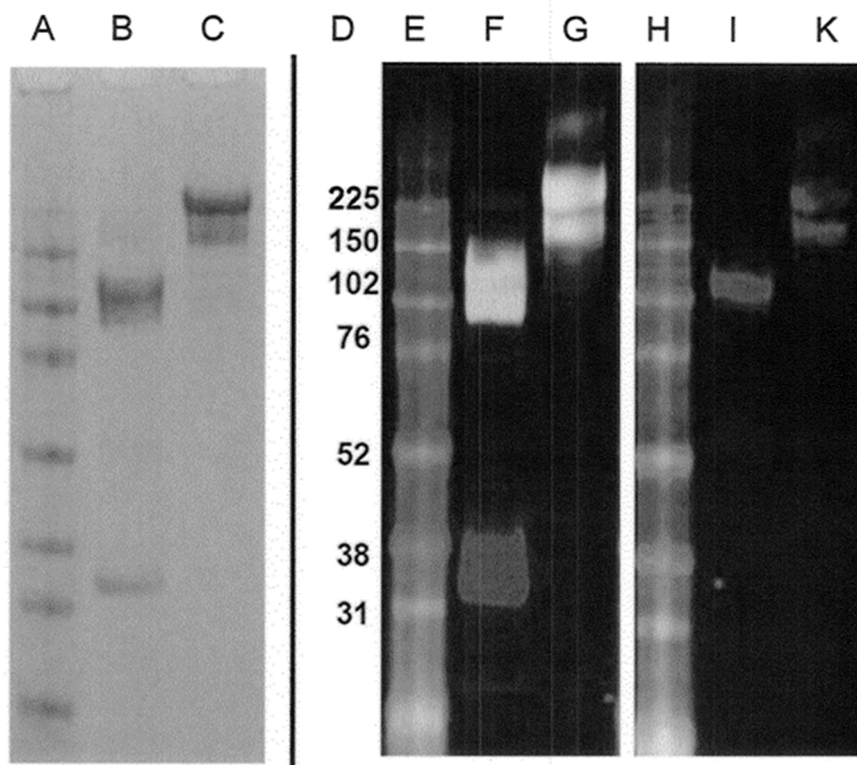


Figura 6

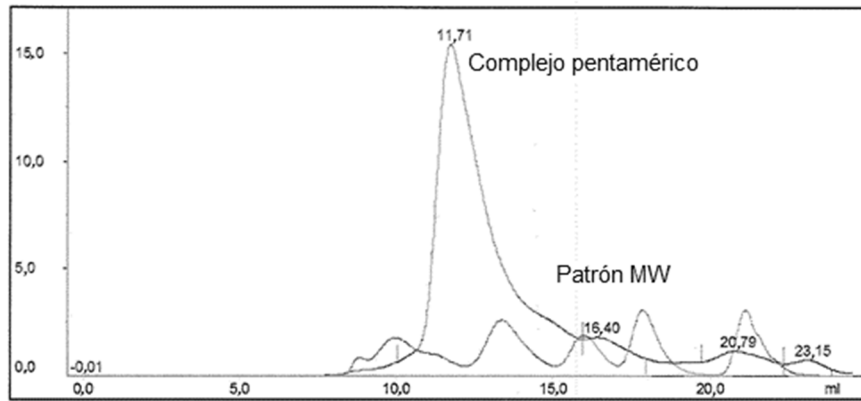


Figura 7

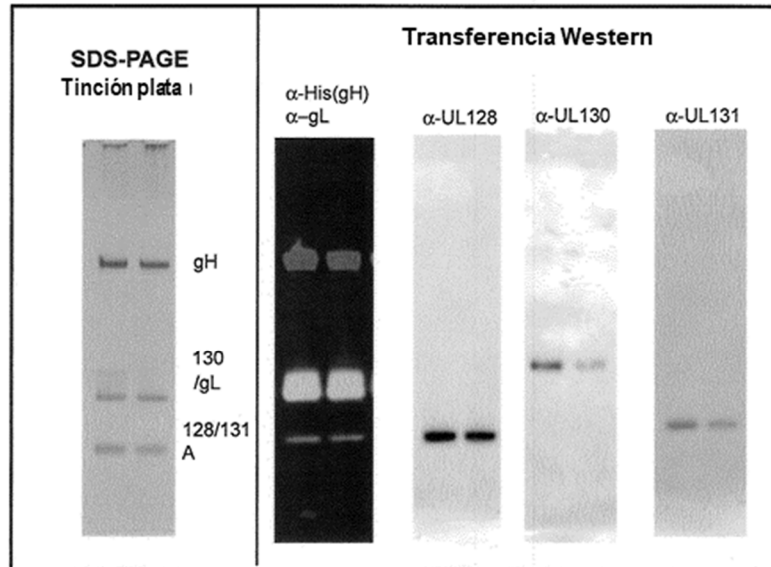


Figura 8

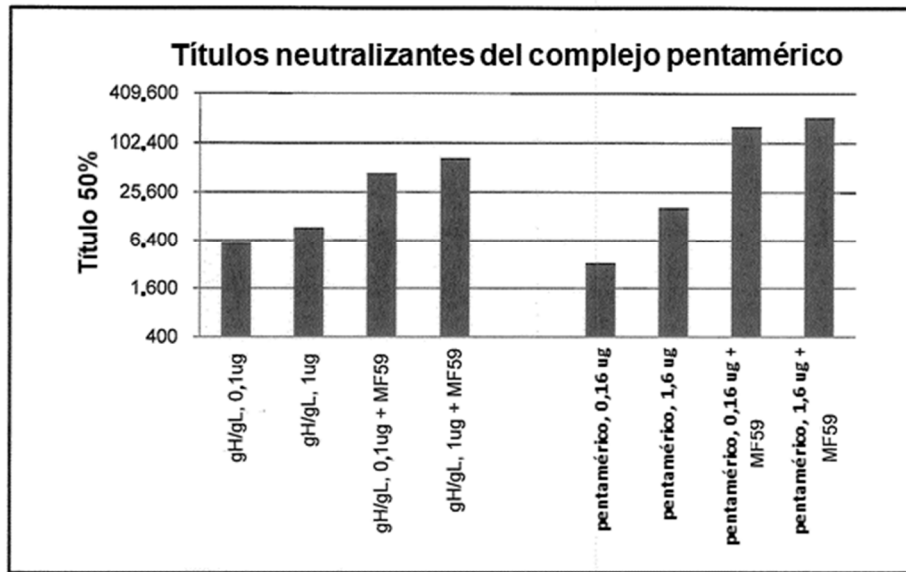


Figura 9

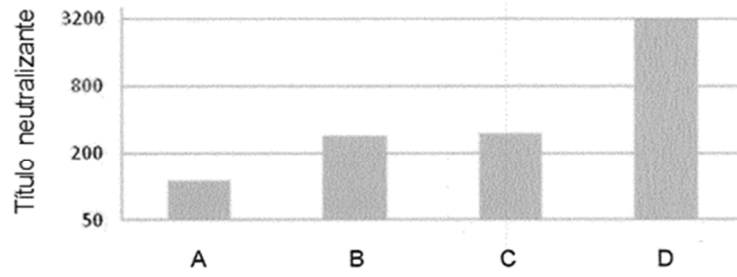


Figura 10

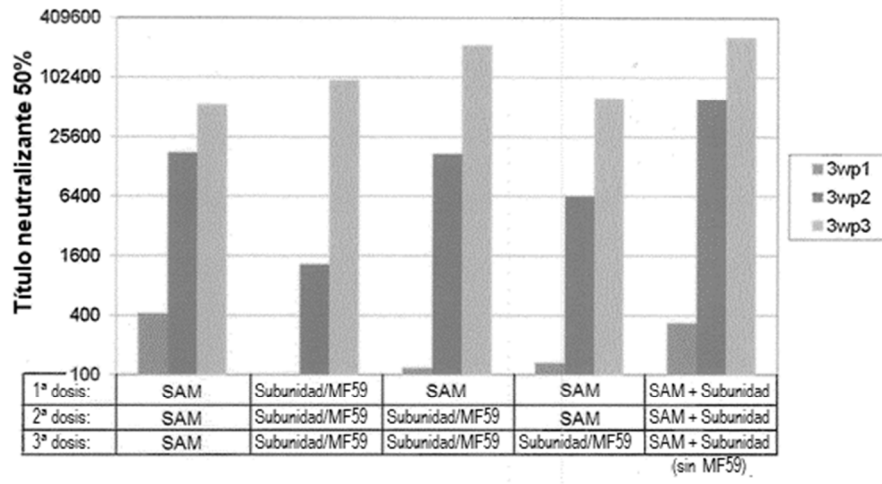


Figura 11

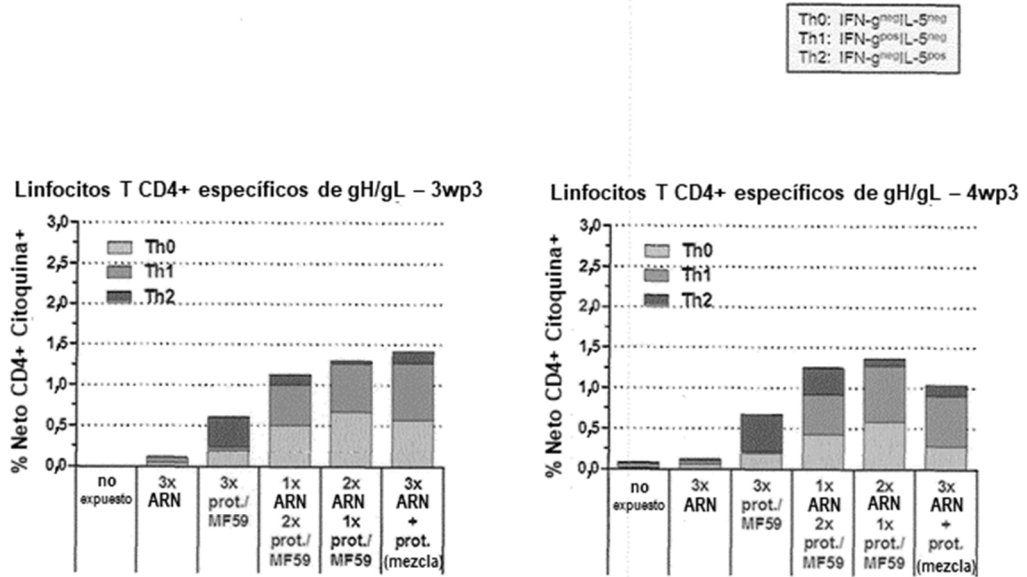


Figura 12

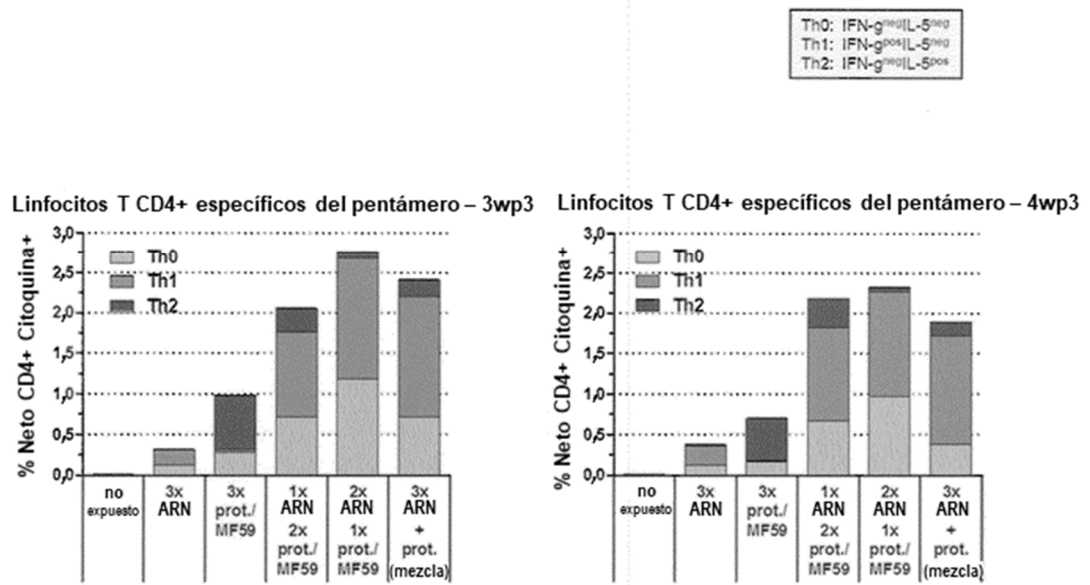


Figura 13

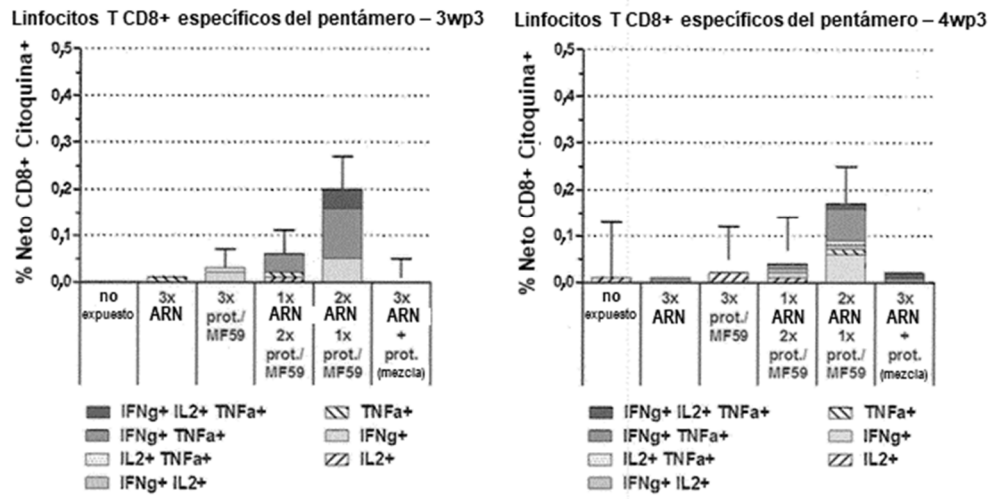


Figura 14

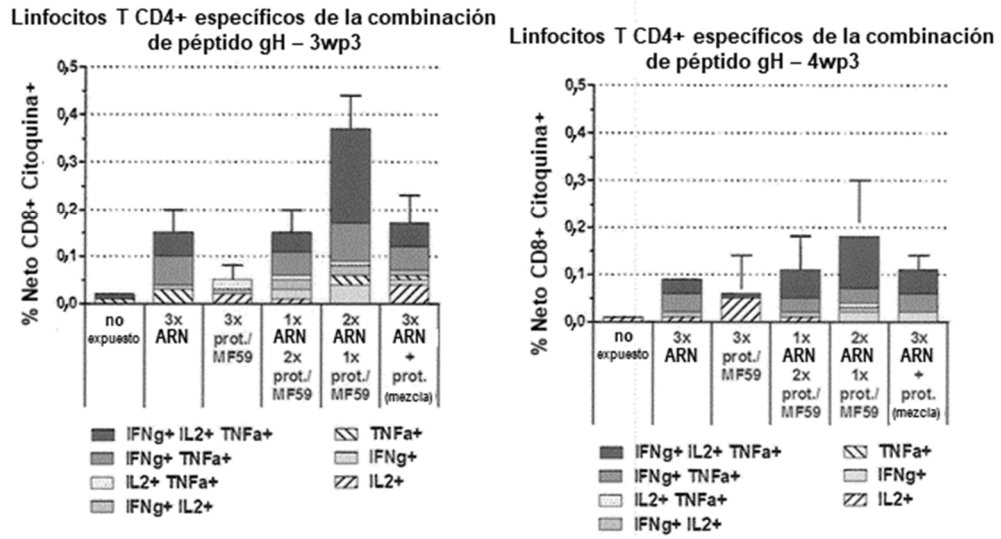


Figura 15